

**Darstellung von im Pyridinring substituierten
5.8-Dimethoxy-chinolinen und von Bis-[5.8-
dimethoxy-chinolyI-(4)]- Verbindungen**

von

Rainer Zimmermann

aus

Diepholz

1971

1972 # 70

Darstellung von im Pyridinring substituierten 5.8-Dimethoxy-chinolinen und von Bis-[5.8- dimethoxy-chinoly-(4)]-Verbindungen

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades



vorgelegt

von

Rainer Zimmermann

aus

Diepholz

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 26. November 1971

Dekan: Universitätsprofessor Dr. K. J a c o b s

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 1968 bis Juli 1971 im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n, der die Anregung zu dieser Arbeit gab, danke ich herzlich für seine fördernde Unterstützung und das mir stets entgegengebrachte Verständnis.

Für zahlreiche wertvolle Ratschläge danke ich auch Herrn Universitätsdozent Dr. P. N i c k e l.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548401_0004

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Zusammenfassung	1
-----------------------	---

Theoretischer Teil

A.	<u>Konstitution und Wirksamkeit bei plasmodiziden Chinolin-</u> <u>verbindungen</u>	3
1.	Einleitung	3
2.	Bisherige Arbeiten über malariawirksame 6-Amino-chinoline	4
3.	Neue 6-Amino-chinoline	5
3.1.	Variationen der Substituenten in 2-, 3- und 4-Stellung	7
3.2.	Bis- [chinolyl-(4)] -Verbindungen	9
4.	Chinolincarbonsäurederivate	13
B.	<u>Chemisch-theoretischer Teil</u>	14
	Formelschema 1	15
	Formelschema 2	18
	Formelschema 3	22
	Formelschema 4	24
	Formelschema 5	24
	Formelschema 6	26
1.	5,8-Dimethoxy-chinoline	14
1.1.	5,8-Dimethoxy-chinoline mit gleichen Substituenten in 2- und 4- Stellung	14
1.1.1.	5,8-Dimethoxy-2,4-dialkyl-chinoline	14
1.1.2.	5,8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-(2,4) und daraus hergestellte Verbindungen	16
1.2.	5,8-Dimethoxy-chinoline mit verschiedenen Sub- stituenten in 2- und 4 - Stellung	17

1. 2. 1.	5, 8-Dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin	17
1. 2. 2.	5, 8-Dimethoxy-4-methyl-chinolincarbonsäure-(2) und daraus hergestellte Verbindungen	20
1. 2. 3.	5, 8-Dimethoxy-2-methyl- und 5, 8-Dimethoxy-2- phenyl-chinolincarbonsäure-(4) und daraus hergestellte Verbindungen	21
1. 2. 4.	5, 8-Dimethoxy-2- benzylmercaptomethyl- chinoline	25
1. 2. 5.	Bis- [5, 8-dimethoxy-chinolyl-(4)] -Verbindungen	27
1. 2. 5. 1.	Bis- [5, 8-dimethoxy-chinolyl-(4)-amino] - alkan - Verbindungen	28
1. 2. 5. 2.	Bis- [5, 8-dimethoxy-chinolyl-(4)-mercapto] - hexan - Verbindungen	32
1. 2. 5. 3.	Bis- [5, 8-dimethoxy-chinolyl-(4)-oxy] - alkan - Verbindungen	32
1. 2. 6.	5, 8-Dimethoxy-4-phenoxy-chinoline	41
2.	Nitrierung von 5, 8-Dimethoxy-chinolinen	41
3.	Hydrierung von 6-Nitro-5, 8-dimethoxy- chinolinen	42
4.	Einführung der 6-(4-Diäthylamino-1-methyl- butylamino) - Seitenkette	43

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben	44
1. <u>Chinolin-Verbindungen mit gleichen Substituenten</u> <u>in 2- und 4- Stellung</u>	48
1. 1. <u>2, 4-Dialkylchinoline</u>	48
β-Diketone - Heneicosandion-(10, 12)	48
5, 8-Dimethoxy-2, 4-diäthyl-chinolin (1b)	
a) 3-(2, 5-Dimethoxy-anilino)-hepten-(3)- on-(5)	49
b) Ringschluß zu (1b)	50
5, 8-Dimethoxy-2, 4-dipropyl-chinolin (1c)	
a) 4-(2, 5-Dimethoxy-anilino) nonen-(4)-on-(6)	51
b) Ringschluß zu (1c)	51

5. 8-Dimethoxy-2. 4-diisopropyl-chinolin (1d)	
a) 3-(2. 5-Dimethoxy-anilino)-2. 6-dimethyl-hepten-(3)-on-(5)	52
b) Ringschluß zu (1d)	53
5. 8-Dimethoxy-2. 4-dihexyl-chinolin (1e)	
a) 7-(2. 5-Dimethoxy-anilino)-pentadecen-(7)-on-(9)	53
b) Ringschluß zu (1e)	54
5. 8-Dimethoxy-2. 4-dinonyl-chinolin (1f)	
a) 10-(2. 5-Dimethoxy-anilino)-heneicosen-(10)-on-(12)	55
b) Ringschluß zu (1f)	55
5. 8-Dimethoxy-2. 4-dimethyl-3-äthyl-chinolin (1g)	
a) 2-(2. 5-Dimethoxy-anilino)-3-äthyl-penten-(2)-on-(4)	56
b) Ringschluß zu (1g)	57
5. 8-Dimethoxy-2. 3. 4-triäthyl-chinolin (1h)	
a) 3-(2. 5-Dimethoxy-anilino)-4-äthyl-hepten-(3)-on-(5)	58
b) Ringschluß zu (1h)	58
5. 8-Dimethoxy-2. 4-distyryl-chinolin (1i)	59
6-Nitro-5. 8-dimethoxy-2. 4-diäthyl-chinolin (2b)	60
6-Nitro-5. 8-dimethoxy-2. 4-dipropyl-chinolin (2c)	60
6-Nitro-5. 8-dimethoxy-2. 4-diisopropyl-chinolin (2d) ..	61
6-Nitro-5. 8-dimethoxy-2. 4-dihexyl-chinolin (2e)	62
6-Nitro-5. 8-dimethoxy-2. 4-dinonyl-chinolin (2f)	63
6-Nitro-5. 8-dimethoxy-2. 4-dimethyl-3-äthyl-chinolin (2g)	64
6-Nitro-5. 8-dimethoxy-2. 3. 4-triäthyl-chinolin (2h)	65
6-Amino-5. 8-dimethoxy-2. 4-diäthyl-chinolin (3b)	66
6-Amino-5. 8-dimethoxy-2. 4-dipropyl-chinolin (3c)	66
6-Amino-5. 8-dimethoxy-2. 4-diisopropyl-chinolin (3d) ..	67
6-Amino-5. 8-dimethoxy-2. 4-dihexyl-chinolin (3e)	68
6-Amino-5. 8-dimethoxy-2. 4-dinonyl-chinolin (3f)	68

6-Acetamino-5, 8-dimethoxy-2, 4-dinonyl-chinolin (5f)...	69
6-Amino-5, 8-dimethoxy-2, 4-dimethyl-3-äthyl- chinolin (3 g)	69
6-Amino-5, 8-dimethoxy-2, 3, 4-triäthyl-chinolin (3h) ...	70
6-Amino-5, 8-dimethoxy-2, 4-distyryl-chinolin (3i)	70
6-Acetamino-5, 8-dimethoxy-2, 4-distyryl-chinolin (5i) ..	71
a) aus 6-Acetamino-5, 8-dimethoxy-2, 4- dimethyl-chinolin (5a)	71
b) aus 6-Amino-5, 8-dimethoxy-2, 4-distyryl- chinolin (3i)	72
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy- 2, 4-diäthyl-chinolin (4b)	73
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy- 2, 4-dipropyl-chinolin (4c)	74
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy- 2, 4-diisopropyl-chinolin (4d)	75
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy- 2, 4-dihexyl-chinolin (4e)	76
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy- 2, 4-dinonyl-chinolin (4f)	78
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy- 2, 4-dimethyl-3-äthyl-chinolin (4g)	79
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy- 2, 3, 4-triäthyl-chinolin (4h)	80
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy- 2, 4-distyryl-chinolin (4i)	81
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy- 2, 4-diphenäthyl-chinolin (4k)	82
1. 2. Chinolindicarbonsäure-(2, 4)-derivate	83
5, 8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-(2, 4) (6a)	83
Reduktionsversuche von (6a)	84
5, 8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-(2, 4)- dichlorid (6b)	84
Reduktionsversuche von (6b)	84
5, 8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-(2, 4)- dimethylester (6c)	85
a) aus 5, 8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure- (2, 4) (6a)	85

b) aus 5,8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-(2,4)-dichlorid (6b)	85
Reduktionsversuche von (6c)	86
5,8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-(2,4)-diäthylester (6d)	87
Reduktionsversuche von (6d)	87
2. <u>Chinolin-Verbindungen mit verschiedenen Substituenten</u> <u>in 2- und 4-Stellung</u>	88
2.1. <u>2,4-Dialkyl-chinoline</u>	88
5,8-Dimethoxy-4-methyl-2-cyan-chinolin (7c)	88
5,8-Dimethoxy-4-methyl-2-nonanoyl-chinolin (7d)	89
5,8-Dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin (7e)	90
6-Nitro-5,8-dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin (8a)	91
6-Amino-5,8-dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin (8b)	91
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin (8c)	92
2.2. <u>4-Methyl-chinolincarbonsäure-(2)- und daraus hergestellte Verbindungen</u>	93
5,8-Dimethoxy-4-methyl-chinolincarbonsäure-(2) (7f) ..	93
5,8-Dimethoxy-4-methyl-chinolincarbonsäure-(2)-methylester (7g)	94
5,8-Dimethoxy-4-methyl-chinolincarbonsäure-(2)-äthylester (7h)	95
5,8-Dimethoxy-4-methyl-2-acetoxymethyl-chinolin (7i) ..	95
2.3. <u>2-Methyl- und 2-Phenyl-chinolincarbonsäure-(4)- und daraus hergestellte Verbindungen</u>	97
2',5'-Dimethoxy-malonsäuremonoanilid (10)	97
2,4-Dihydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin (11)	98
3-Nitroso-2,4-dihydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin (12) ..	98
4,7-Dimethoxy-isatin (13)	99

5, 8-Dimethoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-(4) (14a)..	100
a) aus 4,7-Dimethoxy-isatin (13)	100
b) aus Dimethoxy-anilin, Brenztraubensäure und Acetaldehyd	100
5, 8-Dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4) (14b) .	101
5, 8-Dimethoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-(4)- methylester (15a)	102
5, 8-Dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4)- methylester (15b)	102
5, 8-Dimethoxy-2-methyl-4-hydroxymethyl-chinolin (16a)	103
5, 8-Dimethoxy-2-methyl-4-acetoxymethyl-chinolin (16b)	104
6-Nitro-5, 8-dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4)- methylester (17a)	104
6-Amino-5, 8-dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4)- methylester (17b)	105
6-Acetamino-5, 8-dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbon- säure-(4)-methylester (17c)	106
2. 4. <u>Benzylmercaptomethyl-chinoline</u>	108
6-Nitro-5, 8-dimethoxy-2-brommethyl-chinolin (18a) ...	108
6-Nitro-5, 8-dimethoxy-2-benzylmercaptomethyl- chinolin (18b)	109
6-Amino-5, 8-dimethoxy-2-benzylmercaptomethyl- chinolin (19a)	109
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy-2- benzylmercaptomethyl-chinolin (19b)	110
2. 5. <u>Bis- [chinolyl-(4)] - Verbindungen</u>	112
1, 2-Bis- [5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-amino] - äthan (20a)	112
1, 6-Bis- [5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-amino] - hexan (20b)	113
Versuch der Nitrierung von (20b)	114
1, 6-Bis- [5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)- mercapto] -hexan (20c)	114
6-Nitro-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (21a)	115

4-Chlor-6-nitro-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (21b)	116
6-Amino-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (22a)	116
4-Chlor-6-amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (22b)	117
1, 6-Bis- [6-amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolyl-(4)-amino] -hexan (24a)	117
a) aus 6-Amino-4, 5, 8-trimethoxy-2-methyl- chinolin (22c)	117
b) aus 4-Chlor-6-amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (22b)	118
Versuche zur basischen Alkylierung von (24a)	119
Versuche zur Umsetzung von 1, 6-Diaminohexan mit 4-Chlor-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butyl- amino)-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (25)	120
1, 6-Bis- [6-acetamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolyl-(4)-amino] -hexan (24b)	121
a) aus 1, 6-Bis- [6-amino-5, 8-dimethoxy-2- methyl-chinolyl-(4)-amino] -hexan (24a) ...	121
b) aus 4-Chlor-6-acetamino-5, 8-dimethoxy-2- methyl-chinolin (23b)	121
1, 6-Bis- [6-amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl- (4)-mercapto] -hexan (24c)	122
1, 6-Bis- [6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)- 5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-mercapto] - hexan (24d)	123
a) aus 1, 6-Bis- [6-amino-5, 8-dimethoxy-2- methyl-chinolyl-(4)-mercapto] -hexan (24c)	123
b) aus 4-Chlor-6-(4-diäthylamino-1-methyl- butylamino)-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (25)	124
1, 6-Bis- [5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy] - hexan (26a)	125
Bildung von 4, 5, 8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin ..	126
1, 6-Bis- [6-nitro-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)- oxy] -hexan (27a)	127
a) aus 1, 6-Bis- [5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolyl-(4)-oxy] -hexan (26a)	127

b) aus 6-Nitro-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (21a)	127
1,10-Bis- [6-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinoly-(4)-oxy] -decan (27b)	128
1,6-Bis- [6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinoly-(4)-oxy] -hexan (28a)	129
1,10-Bis- [6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinoly-(4)-oxy] -decan (28b)	130
1,6-Bis- [6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinoly-(4)-oxy] -hexan (29a) ...	131
2.5. 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-4-phenoxy-2-methyl-chinolin (30)	133
Literaturverzeichnis	135
Lebenslauf	

ooOoo

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Kondensation von β -Diketonen mit 2.5-Dimethoxy-anilin und Ringschluß der Enamine nach C o m b e s wurden 5.8-Dimethoxy-2.4-dialkyl bzw. 2.3.4-trialkyl-chinoline erhalten. 2-Chlor-5.8-dimethoxy-4-methyl-chinolin lieferte nach Austausch des Chlors mit Kupfercyanid in N-Methyl-pyrrolidon das 2-Cyanoderivat, welches in einer Grignard Reaktion und anschließender Wolff-Kishner Reduktion zu 5.8-Dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin umgesetzt wurde. Die im Pyridinring alkylierten 5.8-Dimethoxy-chinoline wurden zu den 6-Nitro-Derivaten nitriert, welche über eine Reduktion, gefolgt von einer Umsetzung mit 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxy-pentan zu den entsprechenden 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-chinolinen führten.

Kondensation von 5.8-Dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin mit Benzaldehyd lieferte die Distyrylderivate, die katalytisch zur Diphenäthyl-Verbindung reduziert oder mit Kaliumpermanganat zu 5.8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-(2.4) oxydiert wurden. Durch Veresterung wurden daraus die entsprechenden Methyl- und Äthylester hergestellt, sowie mit Thionylchlorid das Säurechlorid.

5.8-Dimethoxy-4-methyl-2-cyan-chinolin wurde zur Carbonsäure verseift, die nach Veresterung, Reduktion des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid und Acetylierung 5.8-Dimethoxy-4-methyl-2-acetoxymethyl-chinolin ergab.

Kondensation von 2.5-Dimethoxy-anilin mit Malonsäurediäthylester und anschließender Ringschluß führte zu 2.4-Dihydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin, das in 3-Stellung nitrosiert und in saurer Lösung unter Ringverengung nach B a e y e r zu 4.7-Dimethoxy-isatin umgesetzt wurde.

Durch Pfitzinger Reaktion erhielt man daraus mit Aceton und Acetophenon 5,8-Dimethoxy-2-methyl- bzw. 2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4). Beide Säuren wurden verestert und das 2-Methylderivat durch Lithium-aluminiumhydrid-Reduktion und anschließende Acetylierung zu 5,8-Dimethoxy-2-methyl-4-acetoxymethyl-chinolin umgesetzt. Das 2-Phenylderivat wurde in 6-Stellung nitriert, reduziert und die Aminogruppe dann acetyliert.

Mit N-Bromsuccinimid wurde aus 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin die 2-Brommethyl-Verbindung erhalten, diese mit Benzylmercaptan veräthert, reduziert und in üblicher Weise zu 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-benzylmercaptomethyl-chinolin umgesetzt.

4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin und dessen 6-Amino-derivat lieferten mit 1,ω-Diamino- und -dimercaptoalkanen die entsprechenden 1,ω-Bis-[5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-amino bzw. mercapto]-alkane und deren 6-Aminoderivate. 1,6-Bis-[6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-amino]-hexan wurde auch aus 4,5,8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin erhalten.

In glatter Reaktion wurden aus den Alkalisalzen von 6-Nitro-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin mit 1,6-Dibromhexan das 1,6-Bis-[6-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy]-hexan und mit 1,10-Dibromdecan die analoge 1,10-Bis-[chinolyl-(4)-oxy]-decan-Verbindung erhalten. Reduktion der Nitrogruppe und Umsetzung mit 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan lieferte 1,6-Bis-[6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy]-hexan.

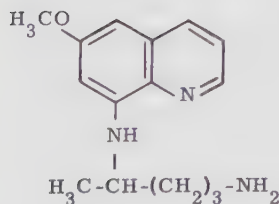
Das 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-4-phenoxy-2-methyl-chinolin entstand aus der 4-Chlorverbindung mit Kaliumphenolat in Phenol.

THEORETISCHER TEIL

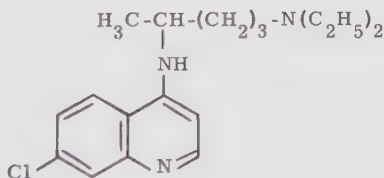
A. Konstitution und Wirksamkeit bei plasmodiziden Chinolinverbindungen

1. Einleitung

Basisch alkylierte 6-Amino-5.8-dimethoxy-chinoline wirken bei der experimentellen Vogel- und Nagetiermalaria sowohl kausalprophylaktisch als auch schizontozid ^{32, 38, 69, 71}). Mit diesen Eigenschaften scheint die Verbindungsklasse zwischen den malariawirksamen 8- und 4-Amino-chinolininen zu stehen ³⁸), aus denen sich einige der heute gebräuchlichen Malariamittel ^{34, 89}) herleiten. Als Beispiele seien das Primaquin ^(R), 8-(4-Amino-1-methyl-butylamino)-6-methoxy-chinolin, und das Reso-chin ^(R), 7-Chlor-4-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinolin, aufgeführt.



Primaquin ^(R)



Resochin ^(R)

Die in den letzten Jahren aufgetretenen Resistenzen des Erregers der Malaria tropica, Plasmodium falciparum, gegen herkömmliche Malaria-

mittel ^{4, 69)}, besonders gegen Resochin ^(R), zwingen zur Suche nach neuen wirksamen Verbindungen, und da einzelne Vertreter aus der Reihe der 6-Amino-chinoline auch gegen einen Resochin resistenten Plasmodium berghei -Stamm bei der Maus wirksam sind ³⁸⁾, ist diese Reihe von Interesse. Zur weiteren Klärung wird hier die Synthese von neuen Verbindungen aus der Klasse der basisch alkylierten 6-Amino-chinoline beschrieben.

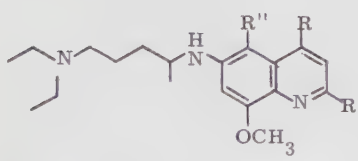
Die basisch alkylierten 6-Amino-chinoline erfüllen die in einer Arbeitshypothese von F. Schönhöfer ⁹²⁾ aufgestellte Voraussetzung zur Wirksamkeit von Chinolinderivaten, nach der ein basischer Rest so an den Heterocyclus gebunden sein muß, daß durch einfache Tautomerie oder nach Oxydation die Ausbildung eines chinoiden Systems möglich ist.

2. Bisherige Arbeiten über malariawirksame 6-Amino-chinoline

Erste 6-Amino-chinoline wurden 1942 von F. Schönhöfer ⁹²⁾ (Verb. (I), Tab. 1) und dann im Rahmen des amerikanischen Malaria-programms während des 2. Weltkrieges beschrieben ^{25, 107)}. Wegen ihrer geringen Wirksamkeiten wurden die Verbindungen nicht weiter verfolgt. Erst mit dem 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy-chinolin (II) taucht 1961 erstmals eine wirksame, aber auch toxische Substanz auf ⁹³⁾. In den folgenden Jahren gelang es, durch Veränderung des Substitutionsmusters noch aktivere und ungiftigere Verbindungen zu erhalten. Noch Schönhöfer selbst führte eine Methylgruppe in 2-Stellung ein ⁹³⁾ und erreichte damit bei (III) eine Steigerung der Wirksamkeit und eine Herabsetzung der Toxizität an Kanarien, bei Säugetieren jedoch war auch diese Substanz noch sehr toxisch, so daß eine weitergehende Prüfung ausschied ³⁸⁾. Eine zusätzliche Methylgruppe, von P. Nickel ^{38, 69)} in Fortsetzung der Schönhöfer'

schen Arbeiten in 4-Stellung eingeführt, brachte bei (IV) einen Sprung in der Erhöhung der Wirksamkeit und eine Herabsetzung der Giftigkeit.

Tabelle 1

	I	R = H	R' = H	R'' = H
	II	R = H	R' = H	R'' = OCH ₃
	III	R = H	R' = CH ₃	R'' = OCH ₃
	IV	R = CH ₃	R' = CH ₃	R'' = OCH ₃
	V	R = OCH ₃	R = CH ₃	R'' = OCH ₃

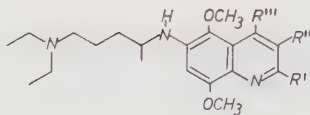
Noch günstiger schien zunächst eine 4-Methoxygruppierung zu sein ^{14, 38)}, jedoch erwies sich die Substanz (V) weniger wirksam bei der Infektion an der Maus mit einem Resochin resistenten *P. berghei* -Stamm.

3. Neue 6-Amino-chinoline

Nachdem L. Schrimpl ⁹⁴⁾, L. Preißinger ⁸⁰⁾ und E.F. Elslager ³²⁾ Variationen an der basischen Seitenkette und W.-R. Hölzel ⁴⁶⁾ Änderungen des Substitutionsmusters in 5- und 8-Stellung durchgeführt hatten zur Untersuchung des Einflusses auf die biologische Wirksamkeit, wurden von mir bei allen Verbindungen im Benzolring des Chinolins stets die 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy-Gruppierung beibehalten und lediglich Veränderungen im Pyridinring in 2- und in 4-Stellung sowie Molekülverknüpfungen in 4-Stellung über aliphatische Brücken vorgenommen. Andere Variationen in diesen Stellungen waren zuvor schon von P. Nickel ⁶⁹⁾, H. Bar-nickel ¹⁴⁾ und L. Preißinger ⁸⁰⁾ durchgeführt worden.

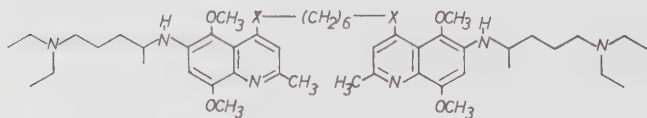
In den Tabellen 2 und 3 sind die neu hergestellten Derivate von 6-(Di-äthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy-chinolin zusammengestellt.

Tabelle 2



R'	R''	R'''	Nr. im Formelschema
C_2H_5	- H	- C_2H_5	4 b
- n- C_3H_7	- H	- n- C_3H_7	4 c
- i- C_3H_7	- H	- i- C_3H_7	4 d
- C_6H_{13}	- H	- C_6H_{13}	4 e
- C_9H_{19}	- H	- C_9H_{19}	4 f
- C_9H_{19}	- H	- CH_3	8 c
- CH_3	- C_2H_5	- CH_3	4 g
- C_2H_5	- C_2H_5	- C_2H_5	4 h
- $CH=CH-C_6H_5$	- H	- $CH=CH-C_6H_5$	4 i
- $CH_2-CH_2-C_6H_5$	- H	- $CH_2-CH_2-C_6H_5$	4 k
- $CH_2-S-CH_2-C_6H_5$	- H	- H	19 b
- CH_3	- H	- $O-C_6H_5$	30

Tabelle 3



X	Nr. im Formelschema
S	24 d
O	29 a

3.1. Variationen der Substituenten in 2-, 3- und 4-Stellung

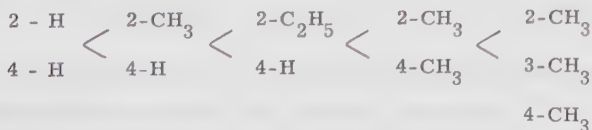
Bei den basisch alkylierten 4-, 6- und 8-Amino-chinolinen bestehen Unterschiede hinsichtlich der Optimierung der Wirkung durch die Einführung von Substituenten ^{25,46,107}).

In der Reihe der basisch alkylierten 4-Amino-chinoline geht die Einführung von Alkylgruppen in die 2-Stellung mit einem Aktivitätsverlust einher, während eine Wirkungssteigerung durch Halogen in 6- oder 7-Stellung erreicht wird ^{69,107}).

Bei den 8-Amino-chinolinen wird eine verbesserte Aktivität durch Alkoxygruppen in 5- und 6-Stellung erreicht, während Substituenten im Pyridinring keine nennenswerten Einflüsse bringen ⁶⁹). Dies dürfte auch der Grund sein, warum in den von F. Y. Wiselogle ¹⁰⁷) aufgezeichneten Daten über die während des 2. Weltkrieges in den USA getesteten Substanzen sich nur wenige mit Variationen im Pyridinring finden, so daß man kaum vergleichende Betrachtungen über die Aktivitätsveränderungen bei den 8- und den 6-Amino-chinolinen anstellen kann.

Für die Einführung der in dieser Arbeit beschriebenen Substituenten lagen deswegen folgende Gesichtspunkte zugrunde:

In vorangegangenen Arbeiten ^{38,69,93}) war für 6-(Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinoline eine Aktivitätssteigerung und Verträglichkeitserhöhung durch Einführung einfach gebauter Substituenten erwirkt worden in der Reihenfolge



Es lag deshalb nahe, auch in 4-Stellung eine zweite Äthylgruppe einzufüh-

ren, sowie ein 2.3.4-Triäthyl-derivat herzustellen.

Die anschließenden Variationen der Kettenlängen der Alkylsubstituenten am Pyridinring wurden durchgeführt, um schrittweise die Größe der Substituenten Hand in Hand mit dem lipophilen Charakter des Moleküls zu erhöhen, womit der Verteilungsquotient der Substanzen zu beeinflussen war. Da der 2-Methylgruppe eine Beteiligung an dem Metabolismus zugesprochen wird ⁶⁹⁾, sollten sich auch hier Beeinträchtigungen durch längere Reste ergeben.

Für Aktivitätsänderungen, welche durch homologe Reihen von Alkylgruppen hervorgerufen werden, lassen sich in der Literatur zahlreiche Beispiele finden. So bietet sich bei dem Malariamittel Endochin ^(R) das Wirkungsoptimum mit einem Heptylrest ³⁷⁾, während beim Pyrimethamin eine an sich ungewöhnliche Äthylgruppe die Wirkung der entsprechenden Methylgruppe entscheidend übertrifft ³⁶⁾. B. R. B a k e r ¹²⁾ hat durch systematische Arbeiten an Pyrimidin- und Triazinverbindungen den Einfluß von Alkylgruppen intensiv untersucht und z. B. bei Dihydrofolsäure-reduktasehemmern festgestellt, daß eine Änderung der Aktivität nicht der Änderung der Seitenkette proportional sein muß. Er postuliert, daß ein Teil der Alkylkette eine bestimmte Konformation einnimmt, um mit einem enzymatischen Rezeptor zu reagieren, wobei diese Einstellung durch zusätzliche Gruppen in der Seitenkette beeinflusst werden kann. So zeigte die Verbindung (4d) mit zwei Isopropylresten, durch die keine koplare Anordnung zum Chinolinring mehr gegeben ist, in einer von E. Fink am hiesigen Institut durchgeführten orientierenden Wirksamkeitsprüfung gegen *P. vinckeii* an der Maus eine verminderte Verträglichkeit im Vergleich zu der Verbindung (4c) mit zwei *n*-Propylresten.

2-Styryl- und 2-Phenäthylverbindungen von (II) waren bereits von P. N i c k e l ⁶⁹⁾ synthetisiert worden und hatten eine Wirksamkeit gezeigt, so daß zur weiteren Klärung auch die 2.4-disubstituierten Deri-

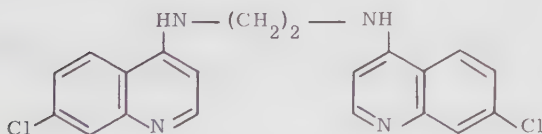
vate (4k) und (4i) hergestellt wurden.

Der Methylgruppe in 2-Stellung wird eine Bedeutung bei der Entgiftung von (III) zugesprochen ⁶⁹⁾, indem sie durch ihre Oxydation zu einer schnelleren Ausscheidung der Substanz führt. Auch eine Mercaptomethylgruppe sollte den Abbau an dieser Stelle erleichtern. Wegen der schweren Zugänglichkeit und der zu erwartenden Instabilität der freien Sulfhydrylverbindung wurde der stabilere Thioäther (19b) hergestellt.

In Ergänzung der Arbeiten von H. B a r n i c k e l ¹⁵⁾, der zahlreiche Alkoxyreste in 4-Stellung eingeführt hatte, wurde 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-4-phenoxy-2-methyl-chinolin (30) synthetisiert.

3.2. Bis-[chinolyl-(4)]- Verbindungen

Für eine symmetrische Verknüpfung zweier Chinolinmoleküle über zwei Heteroatome und eine aliphatische Brücke findet sich bei F. Y. W i s e l o g l e ¹⁰⁷⁾ ein Beispiel. Die Verbindung 1.2-Bis-[7-chlor-chinolyl-(4)-amino]-äthan (SN 14.725) ⁷⁷⁾ zeigte sowohl im Test bei P. gal-



S. N. 14.727

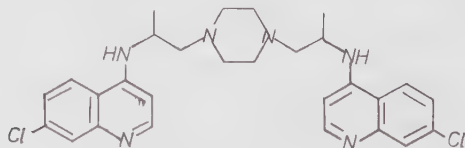
linaceum am Hühnchen, als auch bei *P. lophurae* an der Ente einen Chininindex von 1 .

Den von mir vorgenommenen Molekülverdoppelungen lagen folgende Gesichtspunkte zugrunde:

Bislang war es bei basisch alkylierten 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinolin-
en durch Veränderung der Substituenten im Pyridinring nicht gelungen,
die Wirkung völlig zum Verschwinden zu bringen, solange es sich nicht
um basizitätserniedrigende Substituenten mit -J-Effekt handelte. Man
durfte also in diesem Teil des Moleküls Versuche zur quantitativen Akti-
vitätsänderung und Änderung der Toxizität vornehmen.

Sowohl von den gebräuchlichen Malariamitteln ³¹⁾ als auch von Verbindungen aus der 6-Amino-chinolin-Reihe ⁶⁶⁾ ist bekannt, daß sie im Blut eine verhältnismäßig kurze Halbwertszeit haben. Es wird deshalb auch in anderen Laboratorien nach Substanzen mit verlängerter schizontozider Wirkung gesucht, zumal festgestellt wurde, daß Plasmodien wie auch Leishmanien und Leprabazillen empfindlich sind gegen einen sehr niedrigen Blutspiegel eines Chemotherapeutikums, wenn gewährleistet ist, daß dieser über eine längere Zeit gehalten wird. E.F. El s-l a g e r ³¹⁾ hat einige Forderungen an solche langwirkenden Substanzen zusammengestellt, die für großangelegte Malaria-Ausrottungsprogramme erwünscht sind.

Durch Molekülverdoppelung eines 4-Amino-chinolins über die basische Seitenkette entstand die Verbindung R.P. 12.278, welche bei der

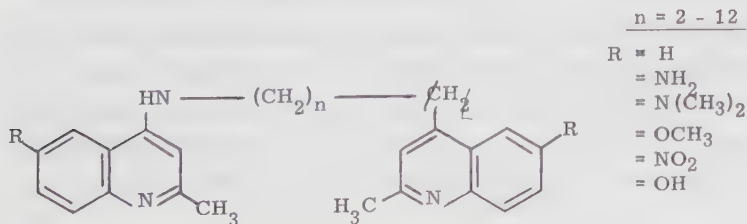


R.P. 12.278

Maus durch eine einmalige Gabe von 500 mg/kg imstande ist, einen Schutz von 8 Wochen gegen wiederholte Infektionen mit *P. berghei* zu bieten, welche aber im Menschenversuch nicht länger wirksam und schlechter verträglich war als Resochin (R) 88).

Nach den Untersuchungen von F.E. Hahn⁴²⁾ und L. Lerman⁴⁾ bilden Resochin, Chinin und andere Malariamittel sowie Acridine Molekülkomplexe mit der Desoxyribonucleinsäure der Parasiten, wobei sich das Ringsystem zwischen zwei Basenpaare der intakten Doppelhelix der DNS schieben soll, während die Seitenkette nach außen heraushängt, die kleine Furche überbrückt und dann eine Ionenbindung mit einem Phosphatrest eingeht. Auch die Malariamittel der 8-Amino-chinolin -Reihe bilden ähnliche Komplexe mit den Nucleinsäuren¹⁰⁵⁾. Durch Verknüpfung zweier Chinolinmoleküle sollte dieser Komplex, falls er durch 6-Amino-chinoline ebenfalls gebildet wird, noch stabiler werden, sofern die dazwischengeschaltete Brücke eine günstige Kettenlänge aufweist.

Weitere Beispiele von erfolgreichen Molekülverdoppelungen finden sich im Bereich der trypanoziden und bakterioziden Verbindungen. H. Jensch⁴⁹⁾ führte symmetrische Bis-(4,6-diamino-chinaldin)-Derivate ein, die über eine Brücke zwischen den beiden 6-Amino-Gruppen verknüpft sind. In der Folgezeit wurden durch Variation dieses Prinzips auch die Verdoppelung durch eine aliphatische Brücke über die 4-Amino-Gruppe vorgenommen (8, 90, 91, 100), wobei die Aminogruppe in 6-Stellung durch andere Substituenten ersetzt (90, 91) oder weggelassen wurde (8, 100). Es entstanden Verbindungen der allgemeinen Struktur



Solche Verbindungen waren aktiv gegen *T. gambiense*, *T. equiperdum*, *T. congolense* und *T. cruzi* ⁹¹⁾; ein Wirkungsoptimum gegen *T. gambiense* ergab sich mit $R = NH_2$ und $n = 5 - 8$ ⁹⁰⁾, weniger aktiv waren die 6-Methoxy- und 6-Dimethylamino-Verbindungen ⁹⁰⁾. Für die Verbindung mit $R=H$ und $n=10$ wird in einem Patent ¹⁰⁰⁾ die Verwendung als 5 proz. Salbe angegeben mit hoher mikrobieller Aktivität und geringer Toxizität.

Noch wirksamere Substanzen gegen Trypanosomen erhält man allerdings durch unsymmetrische Verknüpfung zweier 4-Amino-chinolin - Moleküle, bei denen die 4-Amino-Gruppe des einen über eine Brücke mit dem dann quartären Ringstickstoff des anderen verbunden ist, wie es im Tozocide ^(R) der Fa. Allen & Hanburys verwirklicht ist ^{7, 8)}.

Hinsichtlich der antibakteriellen Wirkung führen diquartäre Produkte mit einer Polymethylenbrücke zwischen den Ringstickstoffen ¹⁰⁶⁾ zu einer Optimierung und die Wirkung läßt sich noch weiter steigern, wenn zusätzlich eine zweite Brücke die beiden 4-Aminogruppen miteinander verbindet. Diesem Prinzip entspricht das Salvizol ^(R) ^{41, 98)}.

Der Wunsch war, die erfolgreichen Verbrückungen von 4-Amino-chinolin auf malariawirksame 5.8-Dimethoxy-chinoline zu übertragen. Zwar gelang es, die Verbindungen (20b) und (24a) herzustellen, welche nach den obigen Beispielen trypanozide und bakteriozide Wirkung zeigen dürften, jedoch scheiterte die basische Alkylierung von (24a) zu 1.6-Bis-[6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-amino]-hexan vermutlich wegen zu großer Sauerstoffempfindlichkeit des Endproduktes. Diese Eigenschaften besitzen 4-N-Alkylamino-chinoline mit 6-Amino- ¹⁴⁾ oder 6-Alkylamino - Substituenten ⁹⁵⁾, während gleich substituierte 4-N-Dialkylamino-chinoline ^{80, 95)} stabiler und isolierbar sind. Deshalb wird sich vermutlich auch eine 1.6-Bis-[6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-

5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-methylamino]-hexan - Verbindung verwirklichen lassen.

Da das 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-4-methylmercapto-2-methyl-chinolin⁸⁰⁾ sowie die analoge 4,5,8-Tri-methoxy -Verbindung¹⁴⁾ stabil und malariawirksam³⁸⁾ waren, habe ich die 1,6-Bis-[chinolyl-(4)-mercapto]-hexan - Verbindung (24d) und die 1,6-Bis-[chinolyl-(4)-oxy]-hexan - Verbindung (29a) hergestellt.

4. Chinolincarbonsäurederivate

Die Verbindung (15b) stellt ein in 5,8-Stellung methoxyliertes Novatophan^(R) dar. Novatophan^(R) war wegen einer antipyretischen, schwach analgetischen und den Harnsäurespiegel im Blut senkenden Wirksamkeit früher als Arzneimittel gegen Gicht im Handel³⁴⁾.

Die beschriebenen basisch alkylierten 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinolin-Verbindungen wurden von E. F i n k am hiesigen Institut auf biologische Wirkung geprüft. Über die Ergebnisse wird an anderer Stelle berichtet werden.

B. Chemisch-theoretischer Teil

1. 5,8-Dimethoxy-chinoline

1.1. 5,8-Dimethoxy-chinoline mit gleichen Substituenten
in 2- und 4-Stellung

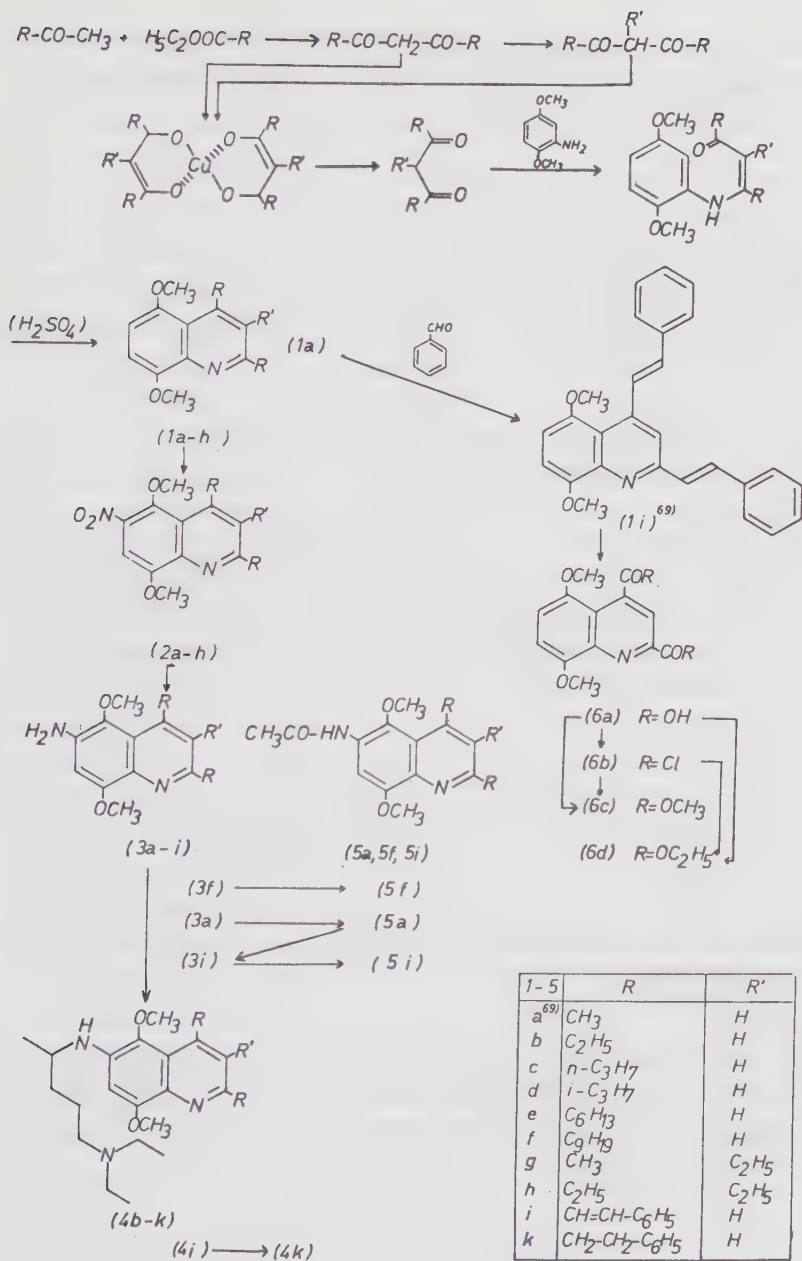
(Formelschema 1)

1.1.1. 5,8-Dimethoxy-2,4-dialkyl-chinoline

Die 5,8-Dimethoxy-2,4-dialkylchinoline (1b-h) wurden alle in guten Ausbeuten erhalten, durch Anwendung des zuerst von A. Combes²⁶⁾ beschriebenen und später von E. Roberts und E.E. Turner⁸⁴⁾ genauer untersuchten Ringschlußverfahrens. Dazu wurde stets 2,5-Dimethoxy-anilin mit dem entsprechenden β -Diketon kondensiert und die erhaltenen Enamine in konzentrierter Schwefelsäure ringgeschlossen. Dabei erwies sich, daß es günstiger ist, die Kondensation zu den Enaminen in Toluol unter Zusatz von p-Toluolsulfonsäure⁷⁴⁾ vorzunehmen wie bei den Verbindungen (1c-h), anstatt mit Benzol und Zusatz von konzentrierter Salzsäure⁶⁹⁾ zu arbeiten wie bei (1b), da bei der erstgenannten Methode die Reaktionszeit erheblich verkürzt ist und sich keine unliebsamen Abscheidungen im Wasserabscheider bilden.

Für die Darstellung der als Ausgangssubstanzen benötigten β -Diketone erwies sich die von C.R. Hauser^{1, 45)} sorgfältig ausgearbeiteten Methode der Kondensation eines Esters und eines Methylketons mit Hilfe von Natriumamid als sehr vorteilhaft. Die Isolierung der Diketone wurde in üblicher Weise über die gut kristallisierenden Kupferkomplexe vorgenommen.

FORMELSCHEMA 1



Durch Alkylierung der β -Diketone mit Äthyljodid und wasserfreiem Kaliumcarbonat in Aceton^{9, 75)} kam man zu den Diketonen für die Herstellung der 2,3,4-Trialkyl-chinoline (1g), (1h).

Durch Kondensation der 5,8-Dimethoxy-2,4-dimethyl-chinoline⁶⁹⁾ (1a), (3a), (5a) mit Benzaldehyd gelangte man zu den entsprechenden 5,8-Dimethoxy-2,4-distyryl-chinolinen (1i)⁶⁹⁾, (3i), (5i). Dabei lieferte die Methode der Kondensation mit Acetanhydrid⁵¹⁾ bessere Ausbeuten als die mit Zinkchlorid^{23, 82)}.

1.1.2. 5,8-Dimethoxy-chinolin-dicarbonsäure-(2,4) und daraus hergestellte Verbindungen

Das 2,4-Distyrylderivat (1i) diente als Ausgangsprodukt für die 5,8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-(2,4) (6a), die durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton²²⁾ oder Pyridin^{2, 82)} erhalten wurde. Dabei lieferte das Arbeiten in Pyridin höhere Ausbeuten und das entstehende Mangan(IV) oxid fiel zudem in grobkörniger, leicht abtrennbarer Form aus. Die Säure (6a) erwies sich als schwer veresterbar. Ähnliche Beobachtungen sind bei Pyridin- und Chinolincarbonsäuren auch schon von anderen Autoren^{16, 47f)} gemacht worden. Behandlung mit Diazomethan⁷⁴⁾ in üblicher Weise ergab stets wasserlösliche Produkte, wahrscheinlich Halbester, die dadurch entstanden, daß die eingesetzte Säure noch erhebliche Anteile an Mono- oder Dinatriumsalz enthielt. Auch die Veresterung mit Methanol unter Zusatz von Schwefelsäure^{47e)} blieb unbefriedigend. J. E r d o s^{33, 47f)} beschrieb eine Methode mit Chlorsulfonsäure als Katalysator, die sich bei schwer veresterbaren Chinolincarbonsäuren besser eignen sollte. Die Ausbeuten bei dieser Arbeitsweise waren zwar höher, dennoch schien es besonders bei größeren Ansätzen günstiger zu sein, ähnlich wie J. B ü c h i²⁰⁾ den

Weg über das Säurechlorid (6b) zu gehen. Dieses erhielt man durch kurzes Kochen der Säure (6a) mit Thionylchlorid ²⁴⁾ ohne zusätzlichen basischen Katalysator. Durch Alkoholyse wurden daraus die Ester (6c), (6d) gewonnen.

Bei der anschließenden Reduktion der Dicarbonsäure (6a) bzw. des Säurechlorids (6b) und der Ester (6c), (6d) mit Lithiumaluminiumhydrid ²⁷⁾ oder Natriumborhydrid in verschiedenen Lösungsmitteln konnte das gewünschte 5.8-Dimethoxy-2.4-dihydroxymethyl-chinolin nicht isoliert werden, da es zu instabil war. Die Reduktionen verliefen zwar dünnschichtchromatographisch einheitlich, doch innerhalb weniger Minuten trat, wahrscheinlich unter Lichteinfluß, Zersetzung ein und die Ansätze verfärbten sich tiefviolett. 2.4-Dihydroxymethyl-chinoline sind bislang in der Literatur nicht bekannt; lediglich über 2.4-Dihydroxymethyl-pyridin berichtete kürzlich G. Qu e g u i n e r ⁸¹⁾, daß es gelungen sei, diese Verbindung in sehr geringer Ausbeute durch Reduktion des entsprechenden Dialdehyds mit Lithiumaluminiumhydrid darzustellen, über die Eigenschaften werden allerdings keine Angaben gemacht.

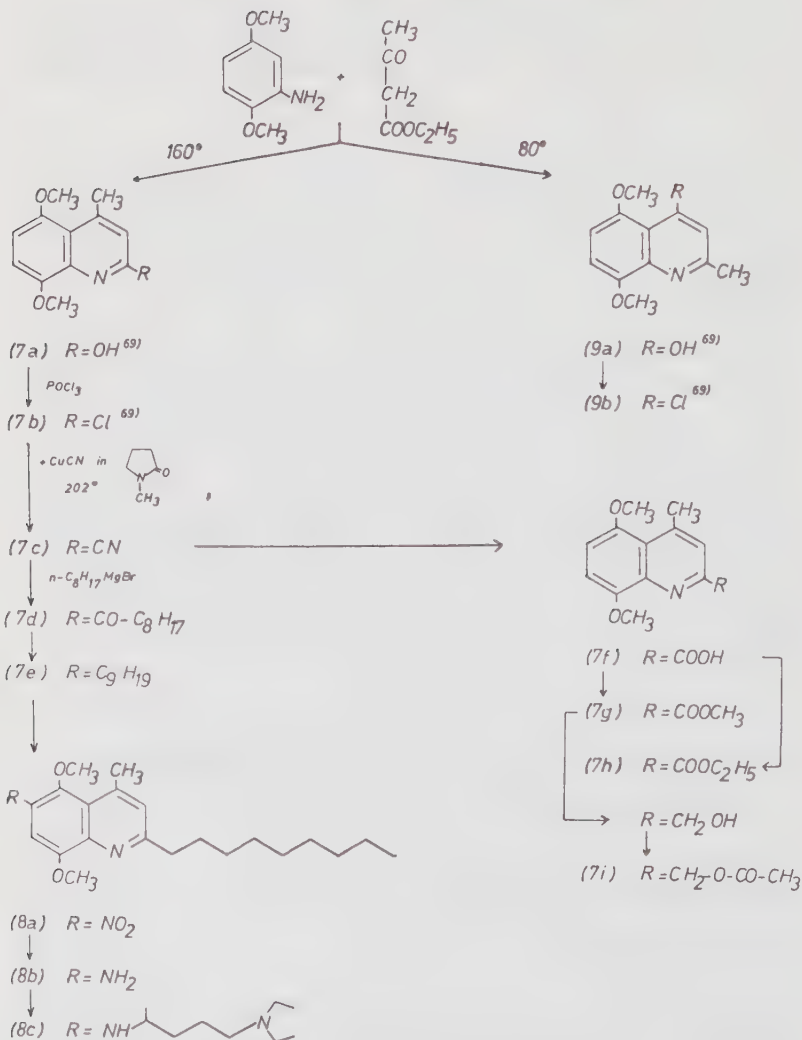
1. 2. 5.8-Dimethoxy-chinoline mit verschiedenen Substituenten in 2- und 4- Stellung

1. 2. 1. 5.8-Dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin

(Formelschema 2)

Für die Synthese der in 2.4-Stellung verschieden substituierten Dialkyl-chinoline mußte ein anderer Weg eingeschlagen werden, da zu erwarten war, daß bei der Kondensation eines Anilins mit einem unsymmetrischen β -Diketon zwei isomere Produkte entstehen würden. Als Ausgangspro-

FORMELSCHEMA 2



dukt für die in 2-Stellung alkylierte Reihe diene deshalb 2-Chlor-5,8-dimethoxy-4-methyl-chinolin (7a), welches auf bekannte Weise ^{52, 69)} hergestellt wurde durch Kondensation und gleichzeitige Zyklisierung von 2,5-Dimethoxy-anilin und Acetessigester in Polyphosphorsäure ^{58, 99)} bei 160° und anschließende Umsetzung mit Phosphoroxychlorid.

Durch Austausch des Halogens mit Kupfercyanid gegen eine Cyano-gruppe ^{47c)} gelangte ich zu der Schlüsselverbindung 5,8-Dimethoxy-4-methyl-2-cyan-chinolin (7c), die vielfache Möglichkeiten zur weiteren Umsetzung bietet. Diese Austauschreaktionen sind für Halogenchinoline wenig bekannt; M. V. R u b t s o v ⁸⁶⁾ verwendet Pyridin als Lösungsmittel, während M. S. N e w m a n ⁶⁸⁾ N-Methyl-pyrrolidon-(2) vorschlägt, welches mit seinem Siedepunkt zwischen Dimethylformamid und Chinolin liegt und auch Kupfercyanid gut löst. Nur nach dieser Methode erhielt ich gute Ausbeuten bei geringer Reaktionszeit.

Üblicherweise werden 2-Cyan-chinoline hergestellt durch die von A. R e i s s e r t ^{3, 83)} gefundene Reaktion eines Chinolins mit Benzoylchlorid und wäßriger Kaliumcyanidlösung, wobei über N-Benzoyldihydrochinolin letztendlich 2-Cyan-chinolin und Benzaldehyd entstehen. Eine andere Methode ist die Einwirkung von Benzoylchlorid und Kaliumcyanidlösung auf Chinolin-N-oxid ⁶⁷⁾. Jedoch konnte ich entsprechend den Vorschriften von E. O c h i a i ⁷²⁾ keine N-Oxide von 5,8-Dimethoxy-chinolinen erhalten; das gleiche Ergebnis hatte bereits P. N i c k e l ⁷⁰⁾ erhalten. Wahrscheinlich ist der Angriff am Ringstickstoff sterisch gehindert durch den Einfluß der Methoxygruppe in 8-Stellung.

Durch Umsetzung des 2-Cyan-chinolins (7c) mit Octylmagnesiumbromid nach Art einer Grignardreaktion und anschließende Hydrolyse des Ketamins ^{54, 55)} gelangte ich zum 5-8-Dimethoxy-2-nonanoyl-4-methyl-chinolin (7d), das dann in einer Wolff-Kishner - Reduktion,

in der von H u a n g - M i n l o n ^{48,102)} ausgearbeiteten Weise zum 5.8-Dimethoxy-2-nonyl-4-methyl-chinolin (7e) reduziert wurde.

1. 2. 2. 5.8-Dimethoxy-4-methyl-chinolincarbonsäure-(2) und
daraus hergestellte Verbindungen

(Formelschema 2)

Die Hydrolyse von (7c) mit konzentrierter Salzsäure ^{47d)} lieferte 5.8-Dimethoxy-4-methyl-chinolin-carbonsäure-(2) (7f), die in üblicher Weise mit Diazomethan ⁷⁴⁾ zum Methylester (7g) verestert werden konnte und mit absolutem Alkohol und Schwefelsäure ^{47e)} als Katalysator zum Äthylester (7h). Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ²⁷⁾ in ätherischer Lösung bei Zimmertemperatur gelang es, 5.8-Dimethoxy-4-methyl-2-hydroxymethyl-chinolin zu erhalten. Diese Verbindung war ähnlich der auf Seite 17 beschriebenen Dihydroxymethylverbindung instabil und zersetzte sich innerhalb einiger Stunden zu einem violett gefärbten Produkt. Immerhin gelang hier durch sofortiges Kochen mit Acetanhydrid und Pyridin die Überführung in 5.8-Dimethoxy-4-methyl-2-acetoxymethyl-chinolin (7i).

Eine andere, sehr elegante Methode zur Synthese von 4-Methyl-2-acetoxymethyl-chinolin beschreibt V. B o e k e l h e i d e ¹⁷⁾ . Er behandelt das N-Oxid des 2.4-Dimethyl-chinolins mit Acetanhydrid und erhält daraus sofort das gewünschte Produkt; leider konnte ich diesen Weg nicht gehen, weil die Herstellung des entsprechenden N-Oxides nicht gelang, offenbar wegen der starken sterischen Hinderung der Substituenten in 2- und 8-Stellung ³⁰⁾ .

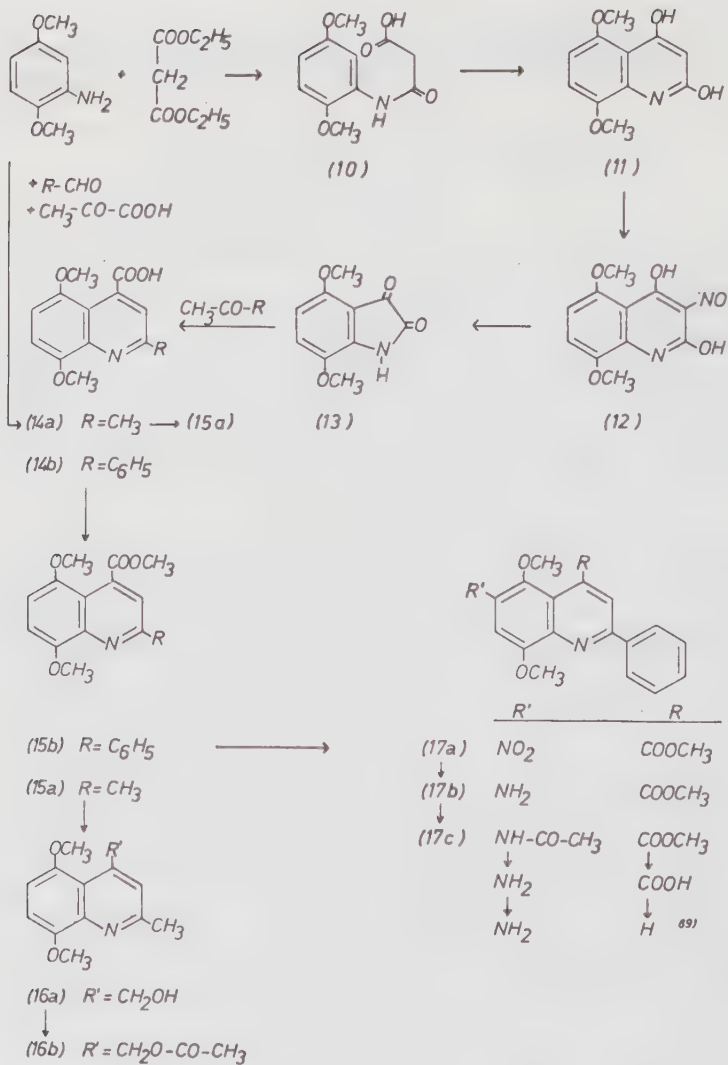
1. 2. 3. 5. 8-Dimethoxy-2-methyl- und 5. 8-Dimethoxy-2-phenyl-
chinolincarbonsäure-(4) und daraus hergestellte Verbindungen

(Formelschema 3)

Für die Darstellung der 5, 8-Dimethoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-(4) (14a) boten sich zwei Möglichkeiten an: Die von O. Doebner^{28, 29)} beschriebene Synthese aus einem aromatischen Amin, Acetaldehyd und Brenztraubensäure und die von W. P f i t z i n g e r^{78, 79)}, bei welchen ein Isatin durch Umsetzung mit einem Methylketon in eine Chinolincarbonsäure-(4) umgewandelt wird. Dabei lieferte die erstgenannte Methode im vorliegenden Falle sehr geringe und wechselnde Ausbeuten, weshalb sie verlassen wurde.

Um die P f i t z i n g e r-Methode anzuwenden, mußte zunächst das entsprechende 4. 7-Dimethoxy-isatin (12) synthetisiert werden. Dieses war P. N i c k e l⁷⁰⁾ in einem Vorversuch gelungen, und ich habe die Darstellung von größeren Mengen ausgearbeitet. Durch Kondensation von 2. 5-Dimethoxy-anilin mit einem Überschuß Malonsäurediäthylester¹³⁾ wurde im ersten Schritt 2', 5'-Dimethoxy-malonsäuremonoanilid (10) hergestellt, welches dann in Polyphosphorsäure⁵⁸⁾ ringgeschlossen wurde zu 5. 8-Dimethoxy-2. 4-dihydroxy-chinolin (11). Durch Einwirkung von Natriumnitrit in saurer Lösung erhielt man daraus 3-Nitroso-2. 4-dihydroxy-5. 8-dimethoxy-chinolin, welches tautomer ist mit 2. 4-Dioxo-3-oximino-1. 2. 3. 4-tetrahydrochinolin. Wie schon A. B a e y e r¹¹⁾ festgestellt hatte, lassen sich derartige Verbindungen unter Abspaltung von Hydroxylamin durch Kochen in Mineralsäuren in Isatine umwandeln^{47b, 56, 57)}. Das so erhaltene 4. 7-Dimethoxy-isatin (13) wurde mit Aceton⁷⁹⁾ bzw. Acetophenon¹⁰⁶⁾ unter Zusatz von Lauge umgesetzt zu 5. 8-Dimethoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-(4) (14a) und 5. 8-Dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4) (14b). Die

FORMELSCHEMA 3

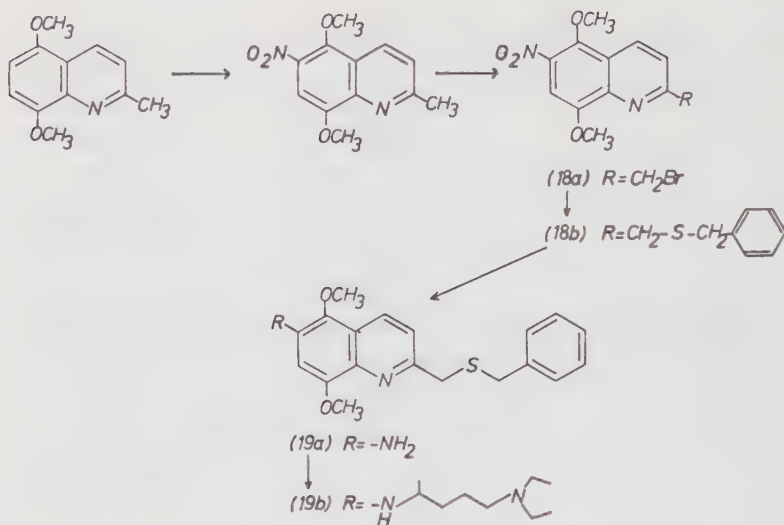


Säuren wurden mit Diazomethan ⁷⁴⁾ verestert zu den Carbonsäureestern (15a) und (15b).

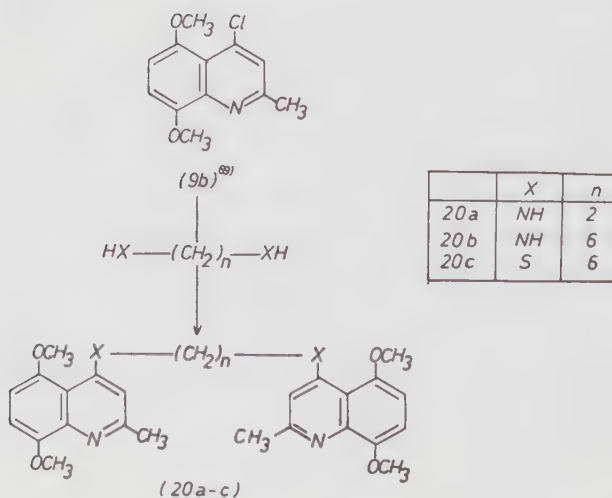
Reduktion von (14a) in ätherischer Suspension mit Lithiumaluminiumhydrid bei Zimmertemperatur lieferte 5,8-Dimethoxy-2-methyl-4-hydroxymethyl-chinolin (16a). Diese Verbindung erwies sich im Gegensatz zu der entsprechenden 2-Hydroxymethyl- und der 2,4-Dihydroxymethylverbindung als gut kristallisierend und stabil. Führte man die Reduktion in siedendem Äther aus oder verlängerte die Reaktionszeiten, so trat stets Zersetzung des gebildeten Produktes ein. Ähnliches haben auch K.W. Rosenmund und F. Zymalkowski ⁸⁵⁾ bei der Reduktion von 2-Phenyl-chinolincarbon-(4)-methylester (Novatophan^(R)) beobachtet. Sie empfehlen deshalb eine Reaktionstemperatur von -12 bis -15°. Unter diesen Bedingungen konnte ich allerdings keine Reduktion von (15a) erreichen.

Kürzlich wurde die Einführung einer Hydroxymethylgruppe in Chinolin durch Umsetzung mit Hydroxylamin-0-sulfonsäure und Methanol beschrieben ⁷⁶⁾. Es gelang mir nicht, auf diese Weise eine Hydroxymethylgruppe in 5,8-Dimethoxy-2-methyl-chinolin einzuführen. Eine Erklärung dafür könnten japanische Untersuchungen ⁷³⁾ liefern, bei denen festgestellt wurde, daß mit Hydroxylamin-0-sulfonsäure zunächst ein Angriff am Ringstickstoff erfolgt und sich die N-Aminoverbindung bildet. Wie bei allen Reaktionen am Ringstickstoff, wie N-Oxidbildung und Quartärnisierung, scheint bei den 5,8-Dimethoxy-2-methyl-chinolin eine starke sterische Hinderung sich bemerkbar zu machen, und auch R.C. Elderfield ³⁰⁾ spricht in einem kurzen Hinweis davon, daß 2,8-disubstituierte Chinoliniums Salze nicht direkt hergestellt werden können, wegen der starken kombinierten Hinderungseffekte von Substituenten in 2- und 8-Stellung.

FORMELSCHEMA 4



FORMELSCHEMA 5



1. 2. 4. 5, 8-Dimethoxy-2-benzylmercaptomethyl-chinoline

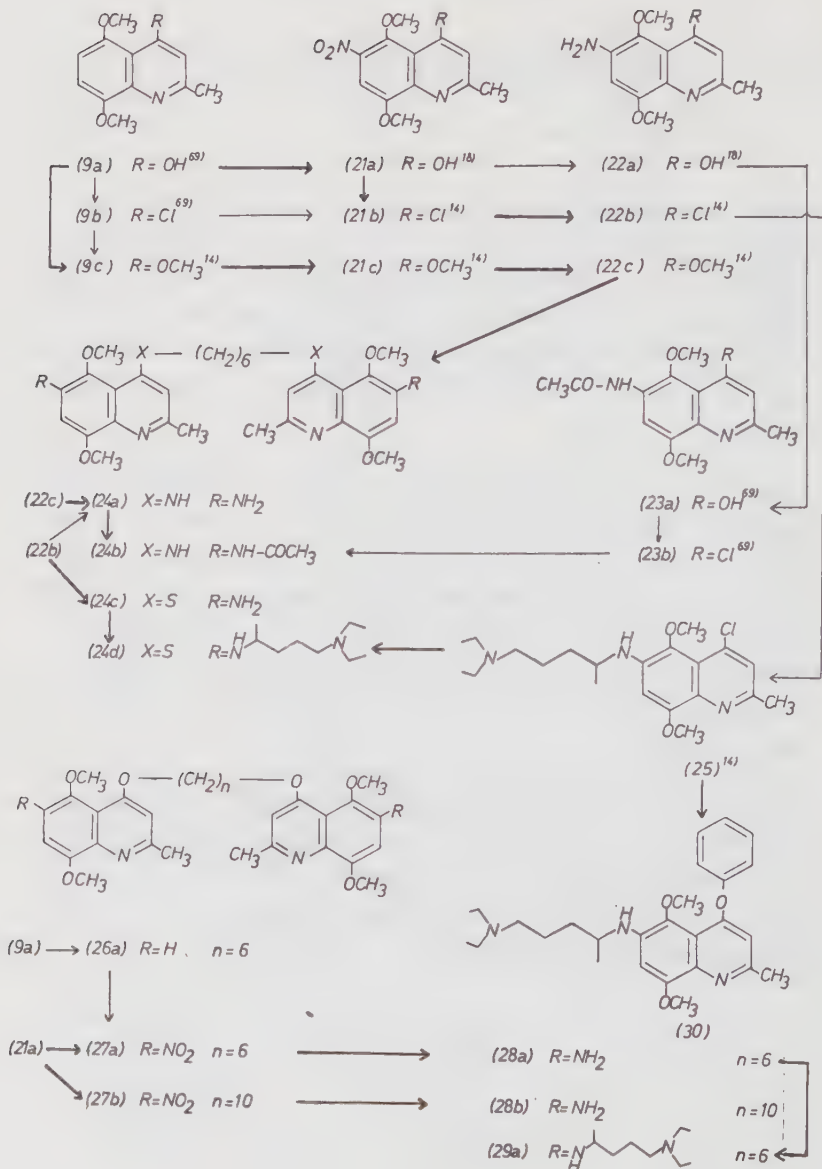
(Formelschema 4)

Für die Synthese eines Benzylmercaptomethyl-chinolins war das Natriumsalz von Benzylmercaptan mit einem in der Seitenkette halogenierten 5, 8-Dimethoxy-2-methyl-chinolinderivat umzusetzen. In der Seitenkette halogenierte Methyl-chinoline sind äußerst reaktionsfähige Verbindungen, die, wie das 4-Brommethyl-chinolin ²¹⁾, sich spontan zersetzen können, indem sie mit sich selbst reagieren, weshalb häufig nur eine Isolierung von Salzen möglich ist.

Meine Versuche zur Chlorierung von 5, 8-Dimethoxy-2-methyl-chinolin mit Chlor in Tetrachlorkohlenstoff unter Zusatz von wasserfreier Soda ⁶¹⁾ und zur Bromierung mit N-Brom-succinimid ⁴⁴⁾ in Benzol oder Tetrachlorkohlenstoff führten stets unter heftiger Reaktion zu zähen, schwarzen Massen. Als die Bromierung jedoch auf der Stufe des 6-Nitro-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolins ausgeführt wurde, verlief die Reaktion gemäßigter und lieferte mir glatt 6-Nitro-5, 8-dimethoxy-2-brommethyl-chinolin (18a).

Eine andere Methode zur Darstellung von Brommethyl-chinolinen beschreibt D. L. H a m m i c k ⁴³⁾, wobei Methyl-chinoline mit Brom zu Tribrommethylderivaten bromiert werden, welche sich mit berechneten Mengen Zinn(II)-chlorid zu den Dibrommethyl- und Monobrommethylderivaten reduzieren lassen.

FORMELSCHEMA 6



1. 2. 5. Bis-[5, 8-dimethoxy-chinolyl-(4)] - Verbindungen

(Formelschema 5 und 6)

Für die Synthese von über eine Brücke in 4-Stellung verdoppelten Chinolinen wurden die 4-Chlor- bzw. 4-Hydroxy-6-nitro-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinoline (21a)¹⁸⁾, (21b)¹⁴⁾ sowie die entsprechenden 6-Amino- (22a)¹⁸⁾, (22b)¹⁴⁾ und 6-Acetamino - Verbindungen (23a)⁶⁹⁾, (23b)⁶⁹⁾ benötigt. Für die Synthese von (22b) beschrieb H. B a r n i c k e l¹⁴⁾ einen Weg, indem er von (9b) ausging, dieses nitrierte zu (21b) und dann nach Reduktion mit Zinn(II)-chlorid (22b) erhielt. Die Nitrierung von (9b) erwies sich aber als schwierig und lieferte nur geringe Ausbeuten⁷⁰⁾. Deshalb vertauschte ich die Reihenfolge der Teilreaktionen, indem ich zuerst (9a) zu (21a) nitrierte, dann mit Phosphoroxychlorid die Hydroxylfunktion gegen eine Chlorfunktion (21b) austauschte und schließlich in (21b) mit Raney-Nickel in Aceton selektiv die Nitrogruppe zur Amino-Gruppe in (22b) hydrierte. Auf diesem Wege wurde (22b) in kurzer Zeit in größerer Menge zugänglich.

6-Acetamino-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (23a) wurde erhalten durch katalytische Reduktion von (21a) und Acetylierung der Aminogruppe in (22a). Dieser Weg ist vorteilhafter als ein anderer⁶⁹⁾, bei dem von 4-Acetyl-amino-2, 5-dimethoxy-anilin und Acetessigsäure-äthylester ausgegangen wird, da der dort erforderliche Ringschluß in Diphyll bei mir nur mit einem verlustreich hochgereinigtem Enamin gute Ausbeuten lieferte.

1.2.5.1. 1.ω -Bis- [5.8-dimethoxy-chinolyl-(4)-amino] -alkan -
Verbindungen

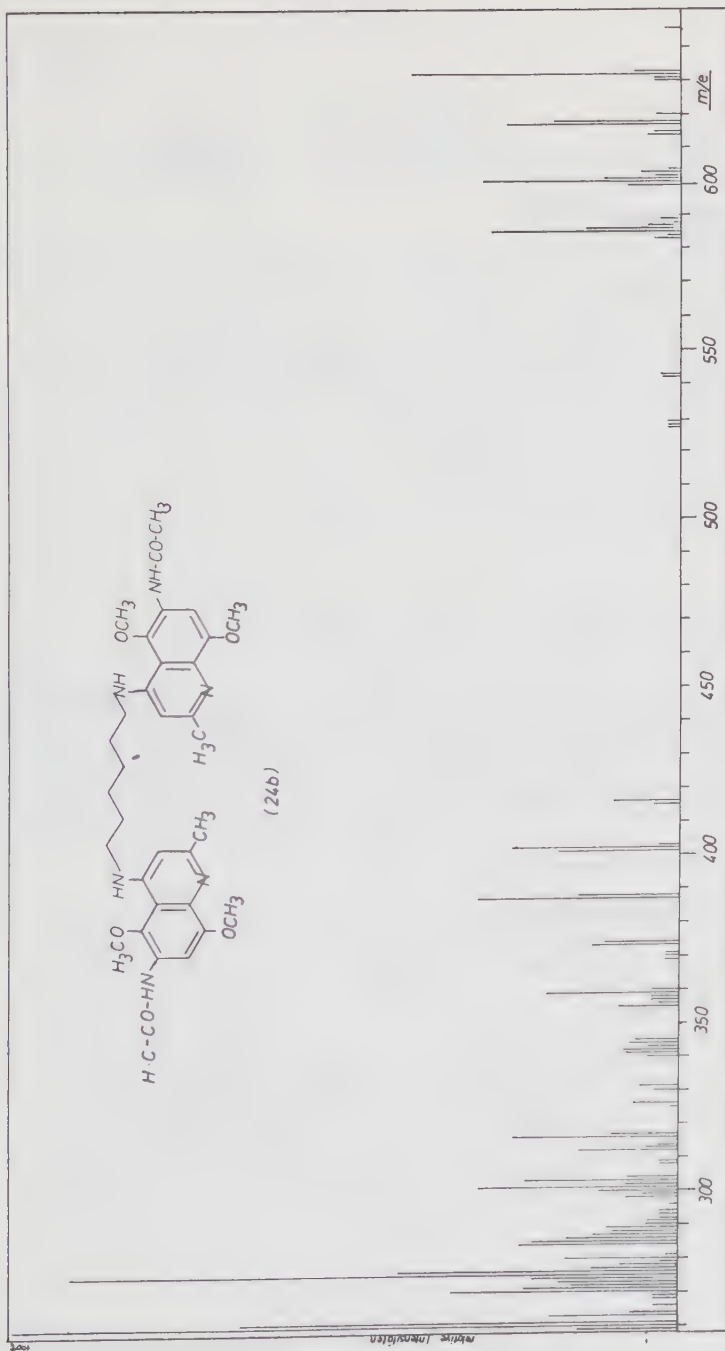
Durch Reaktion der 4-Chlorchinoline (9b), (22b), (23b) und des 4-Methoxyderivates (22c) mit 1.ω -Diaminoalkanen wurden die 1.ω -Bis- [chinolyl-(4)-amino] -alkan - Verbindungen (20a), (20b), (24a), (24b) erhalten. Anfangs wurde dabei in Phenol ¹⁰¹⁾ unter Stickstoff gearbeitet. Phenol ist häufig beim Austausch von Halogen- gegen Alkylaminofunktionen bei Chinolinen verwendet worden ^{77, 90, 91, 100)}, da sich intermediär ein reaktionsfähiges 4-Phenoxyderivat bildet, welches sich in einem zweiten Schritt mit dem Alkylamin umsetzt ¹⁰¹⁾.

Nicht brauchbar war die zu schwarzen Schmierem führende Umsetzung in Phenol bei den 6-Amino-4-chlor- und 4-methoxy - Verbindungen (22b) und (22c); hier gelang es, den Austausch einer Methoxygruppe in (22c) gegen den Alkylaminorest im eingeschlossenen Rohr mit Methanol als Lösungsmittel bei 150-180° zu (24a) vorzunehmen.

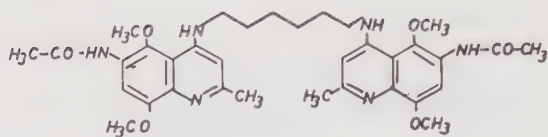
Andere Autoren ⁸⁾ haben 4-Chlor-chinoline auch direkt mit 1.6-Diamino-hexan ohne Lösungsmittel umgesetzt. - Durch Acetylierung von (24a) kam man zu (24b), welches sich weniger gut durch Verdoppelung auf der Stufe des 6-Acetamino-Produktes gewinnen ließ.

Im Massenspektrum von 1.6-Bis- [6-acetamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-amino] -hexan (24b) (siehe Abb. 1 und Schema 1) waren neben dem Molekülion m/e 632 die Bruchstückionen m/e 617, m/e 600, m/e 585, m/e 402, m/e 387, m/e 275, m/e 260 und m/e 218, im oberen Bereich von besonders hoher Intensität. Ein kleiner Peak bei m/e 646 erklärt sich vielleicht durch eine geringfügige

Abb. 1



Schema 1

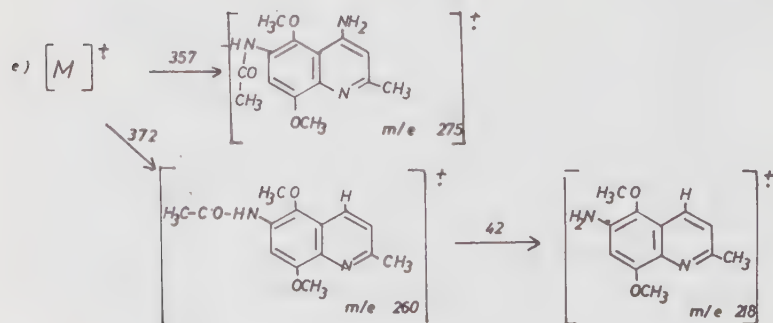
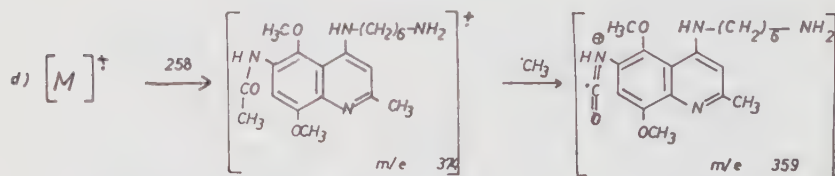
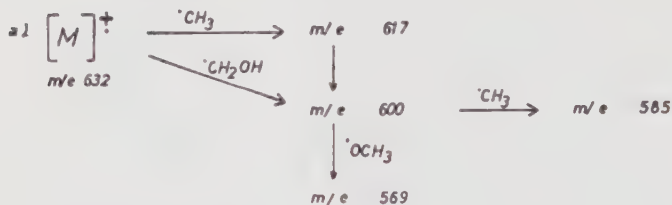


$C_{36}H_{44}N_6O_6$

MG 632

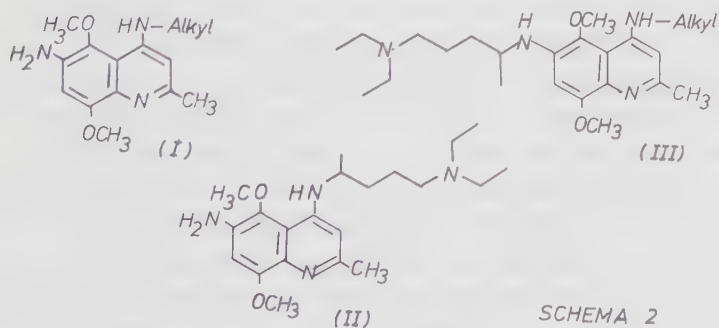
(24b)

FRAGMENTIERUNG



Verunreinigung des zur Synthese benutzten 1.6-Diaminohexan mit 1.7-Diaminoheptan.

Die Verbindung (24a) sollte in üblicher Weise mit einer basischen 4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino - Seitenkette versehen werden. Bei der Umsetzung entstanden jedoch nur tiefschwarze Reaktionsprodukte, ähnlich wie bei den Versuchen zur Verknüpfung von zwei Molekülen 4-Chlor-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (25) mit 1.6-Diaminohexan. Auf die gleiche Schwierigkeit war H. B a r n i c k e l ¹⁴⁾ gestoßen bei der Umsetzung von 4-Chlor-6-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin mit 4-Amino-1-diäthylamino-pentan und bei der Hydrierung von 6-Nitro-4-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin, sowie H. -R. S e i d e l ⁹⁵⁾ bei der Umsetzung von 6-Amino-4-monoalkyl-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolinen mit 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxy-pentan. Es ist offensichtlich, daß die Produkte (I) , (II) , (III) (siehe Schema 2) luftempfindlich sind, wobei deren Empfindlichkeit in der Reihenfolge (I) < (II) < (III) stark zunimmt und das Produkt (I) noch faßbar ist. Es wird angenommen, daß sich Oxydationsprodukte bilden mit chinoiden Strukturen.



SCHEMA 2

1.2.5.2. 1.6-Bis-[5.8-dimethoxy-chinolyl-(4)-mercapto]-hexan-
Verbindungen

Die Bis-[chinolyl-(4)-mercapto]-hexan - Verbindungen (20c), (24c), (24d) wurden erhalten durch Umsetzung der entsprechenden 4-Chlor-chinoline (9b), (22b), (25) mit den Dinatriumsalzen des Hexandi-thiols-(1.6) ^{47g)}. Dimethylformamid als Lösungsmittel ergab gute Ausbeuten bei geringer Reaktionszeit. 1.6-Bis-[6-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-mercapto]-hexan (24c) ließ sich glatt nach der üblichen Methode mit 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxy-pentan zu (24d) umsetzen.

1.2.5.3. 1.6-Bis-[5.8-dimethoxy-chinolyl-(4)-oxy]-alkan -
Verbindungen

1.6-Bis-[5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy]-hexan (26a) und das in 6-Stellung entsprechend basisch alkylierte Produkt (29a) sind bereits von L. Preißinger ⁸⁰⁾ beschrieben worden, und es sollte eine günstigere Synthesemöglichkeit für (29a) gefunden werden, indem die Molekülverdoppelung auf der Stufe von (9a) vorweggenommen wird. Preißinger setzte zur Verätherung das 4-Chlor-derivat (25) sowie das Dinatriumsalz des Hexandiols ein, welches hergestellt worden war aus Natriummethylat und Hexandiol. Es gelang mir nicht, nach dieser Methode von (9b) zu (26a) zu kommen; es wurde stets nur 4.5.8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin ¹⁴⁾ gefaßt. Wie aus der Literatur ^{47a)} hervorgeht, lassen sich Dialkoholate von Hexandiol nur unter drastischen Bedingungen erhalten, z. B. wenn man mit Natriumamid die Mononatriumverbindung macht und diese dann im Wasserstoffstrom bei 180° zur Dinatriumverbindung und zum Dialkohol disproportioniert.

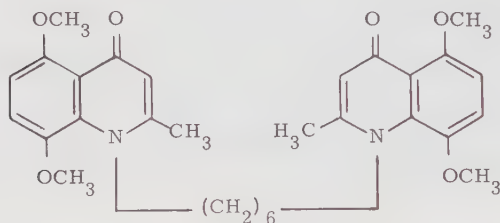
L. P r e i ß i n g e r hatte (26a) durch Kochen von 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (9a) mit Dibromhexan in Aceton und Kaliumcarbonat erhalten. Bei dieser Reaktion entstand mit 41 % der Theorie zunächst das einseitig verätherte Derivat, das nochmals mit (9a) zu (26a) mit 14 % der Theorie umgesetzt worden war.

Meine Versuche gingen davon aus, daß nach der Literatur ^{40, 63, 104}) 4-Hydroxy-chinoline Alkali- und Silbersalze bilden. Derartige Alkalisalze sind von mir aus (9a) mit Natron- und Kalilauge hergestellt und in Dimethylformamid mit 1.6-Dibromhexan umgesetzt worden. Dabei entstand, wie aus der Molekulargewichtsbestimmung nach Rast hervorging, eine verbrückte Bis-chinolyl - Verbindung, die als (26a) angesprochen wurde.

(26a) ließ sich nitrieren zu 1.6-Bis-[6-nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy]-hexan (27a). Wegen der langen Reaktionszeit erwies es sich als günstiger, die Verknüpfung über eine Brücke erst auf der Stufe des 6-Nitro-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolins (21a) auszuführen. (21a) bildete besonders leicht mit Alkali feuerrote Salze, die mit 1.6-Dibromhexan und 1.10-Dibromdecan in Dimethylformamid zu (27a) und (27b) reagierten.

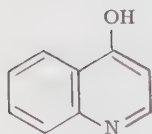
Die Reduktion von (27a) und (27b) zu (28a) und (28b) und die anschließende basische Alkylierung zu (29a) erfolgte wie auf den Seiten 42 und 43 beschrieben. (29a) war nicht mit dem von L. P r e i ß i n g e r ⁸⁰⁾ angegebenen 1.6-Bis-[6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2-methyl-(4)-oxy]-hexan identisch, welches sich in meinen dünnenschichtchromatographischen Untersuchungen als 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin ¹⁴⁾ erwies und wohl aus (25) mit dem Gemisch von Natriummethylat und Hexandiol-(1.6) entstanden war.

Um sicherzustellen, daß bei der Umsetzung des Alkalisalzes von 4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (9a) mit 1,6-Dibromhexan tatsächlich der Äther (26a) entstanden war und nicht etwa eine Verbindung der Struktur

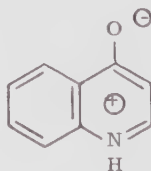


oder ein anderer Äther oder eine C-alkylierte Verbindung, wurden die IR-,UV- und NMR- Spektren sowie die Ergebnisse der pK-Wert- Bestimmungen von 4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (9a) und 4,5,8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin (9c) mit denen von (26a) verglichen.

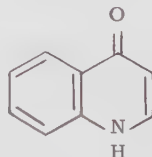
4-Hydroxy-chinoline können in mehreren tautomeren Formen vorliegen, deren Grenzstrukturen ⁵³⁾ hier aufgezeichnet sind:



(A)



(B)



(C)

Die wirklichen Eigenschaften solcher Verbindungen liegen irgendwo zwischen einem reinen Phenol (A), einem Zwitterion (B) und einer, einem Säureamid analogen Verbindung (C). Ausgehend von (A) wäre eine O-Alkylierung zu erwarten, während (C) zu einer N-Alkylierung führen würde. In der Literatur ^{30, 39, 40, 63, 104}) erkennt man, daß manche in älteren Arbeiten beschriebene Äther sich später als N-Alkylderivate herausstellten ³⁰⁾. Erschwerend wirkt, daß es durch bloßes Erhitzen möglich ist, die eine Form in die andere umzuwandeln ^{35, 63)}.

Im vorliegenden Falle galt eine N-Alkylierung von vornherein als unwahrscheinlich, da, wie auf Seite 23 berichtet, bei den 5.8-Dimethoxy-2-methyl-chinolinen stets alle Reaktionen versagten, die am Ringstickstoff angreifen.

Im IR-Spektrum (Abb. 2) von (9a) in Kaliumbromid zeigte sich bei 1640 cm^{-1} eine starke Bande, die der im tautomeren Gleichgewicht vorhandenen -C=O- Struktur zuzuordnen ist ^{3, 59, 62)}, während die Banden zwischen 2900 cm^{-1} und 3500 cm^{-1} der phenolischen -OH- Gruppe in (A) und der -NH- Struktur in (C) entsprechen. Die erwähnten Banden fehlen in den Spektren von (9c) und (26a).

Die UV-Spektren (Abb. 3), in Alkohol aufgenommen, zeigen für die Verbindung (9a) das bezeichnende zweigipflige Maximum ³⁵⁾ für die 4-(1H)-Chinolonstruktur (C) mit $\lambda_{\text{max}} 333\text{ nm}$ ³⁵⁾ und $\lambda_{\text{max}} 310\text{ nm}$ ³⁵⁾ sowie ein weiteres zweigipfliges Maximum $\lambda_{\text{max}} 271\text{ nm}$ und $\lambda_{\text{max}} 265\text{ nm}$, ferner ein Maximum mit $\lambda_{\text{max}} 231\text{ nm}$. Dagegen haben die Verbindungen (9c) und (26a) nahezu identische Spektren mit $\lambda_{\text{max}} 322\text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}} 243\text{ nm}$ und $\lambda_{\text{max}} 214\text{ nm}$.

Auch die NMR-Spektren (Abb. 4), in Deuteriochloroform gemessen, stimmen für die Verbindungen (9c) und (26a) weitgehend überein; so erscheinen die aromatischen Protonen an C-6 und C-7 jeweils als

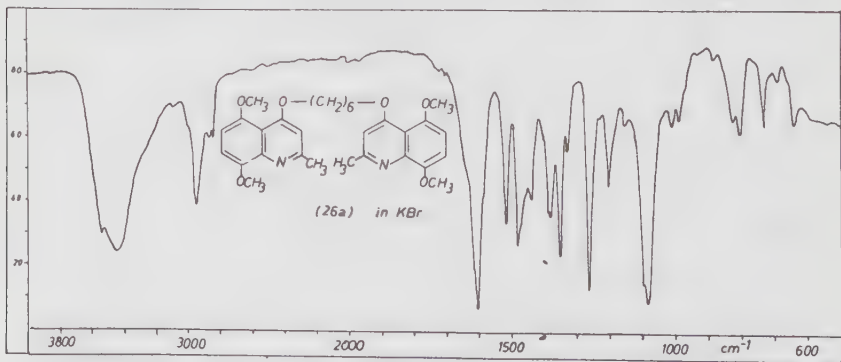
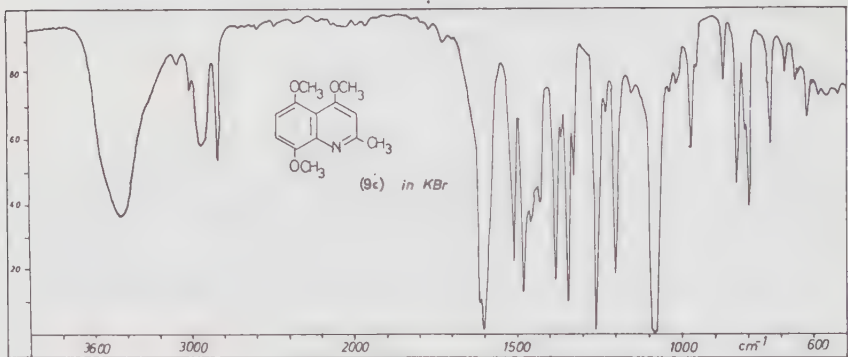
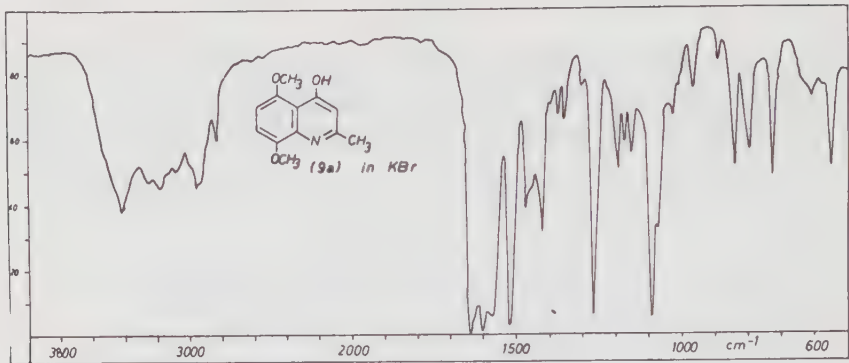


Abb. 3

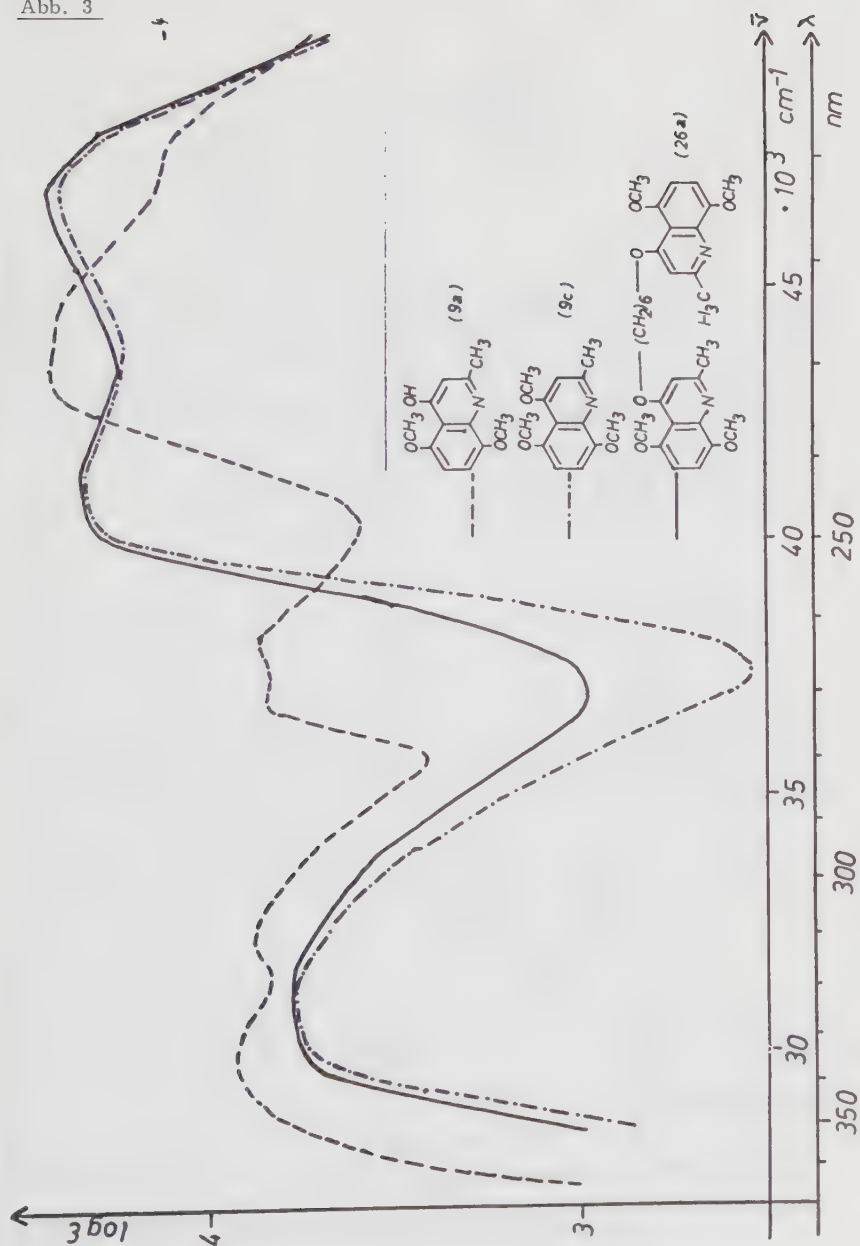
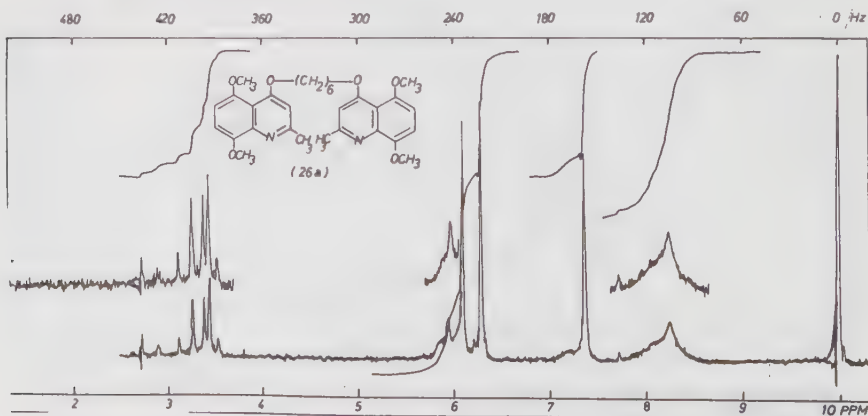
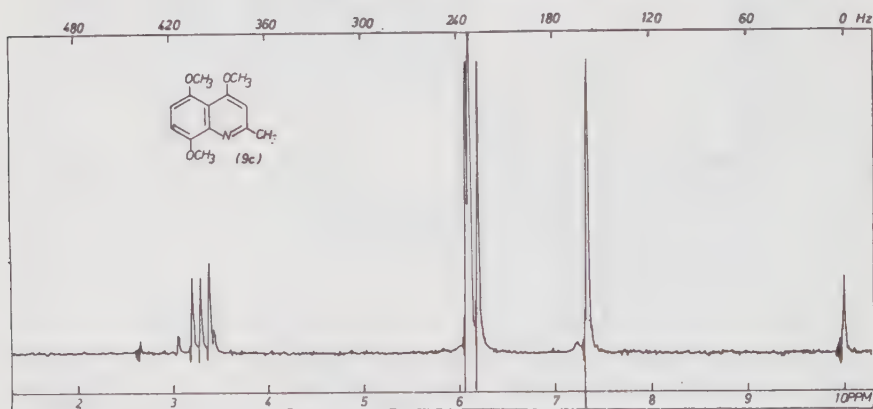
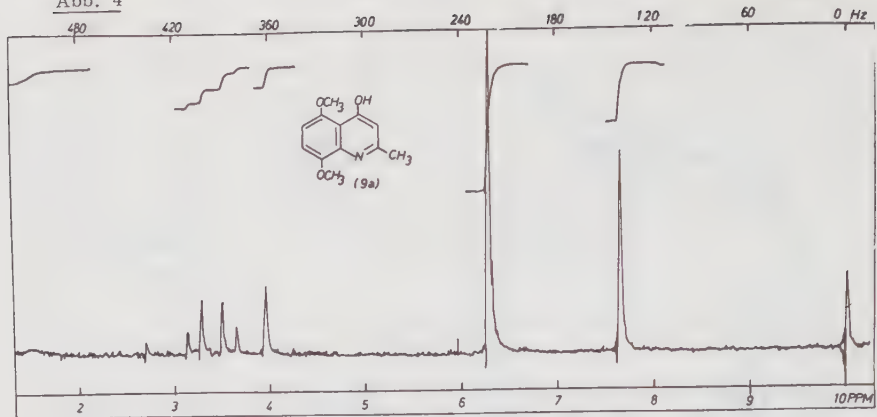


Abb. 4



Quartett bei $\tau = 3,25$ bzw. $\tau = 3,3$ und das Proton an C-3 als Singulett bei $\tau = 3,39$ bzw. $\tau = 3,43$, während es im Spektrum von (9a) zu höherem Feld verschoben ist ($\tau = 3,95$), ebenso wie die Protonen der Methylgruppe in 2-Stellung, die hier ein Signal als Singulett bei $\tau = 7,67$ ergeben, im Falle von (9c) und (26a) aber bei $\tau = 7,35$ bzw. $\tau = 7,37$. Das Spektrum von (26a) weist außerdem noch zwei breite Resonanzen auf, die den Protonen der Hexamethylenbrücke zuzuordnen sind. Die dem elektronegativeren Sauerstoff benachbarten Protonen der Hexamethylenbrücke erscheinen im Bereich der Protonen der Methoxygruppen bei $\tau = 5,95$, während die übrigen wohl die Resonanz bei $\tau = 2,35$ ergeben. Im Spektrum von (26a) war kein Signal bei $\tau = 6,5$ zu erkennen, wie es einer $-N-CH_2-$ -Gruppierung zukäme⁸⁷⁾, wenn es sich um eine N-Alkylverbindung handeln würde.

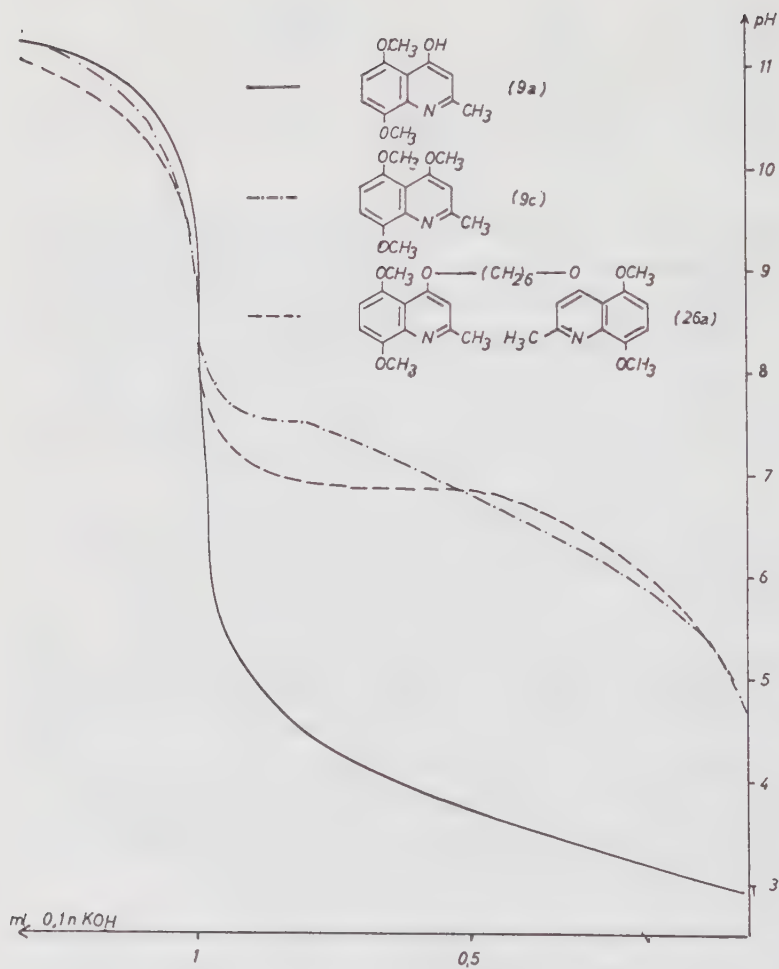
Bei Tautomerie- und Strukturfragen der Hydroxy-Stickstoffheterocyclen sind Ergebnisse von pK-Wert - Bestimmungen besonders oft herangezogen worden^{3, 53, 60)}. 4-Hydroxy-chinoline haben niedrige pK - Werte^{5, 103)}, bedingt durch die im Gleichgewicht vorhandene 4 (1H)-Chinolonstruktur (C), die als vinyloges Säureamid nur schwach basisch ist, demzufolge die pK-Werte, abhängig von anderen Substituenten, um 2 bis 3 liegen. Die Äther können nicht tautomerisieren, haben keinen Säureamidcharakter und sind stärker basisch, die pK-Werte liegen zwischen 6 und 7. Bei den N-Alkyl-substituierten Chinolinen ist die Chinolonstruktur (C) fixiert und es folgt eine ähnlich schwache Basizität wie bei den Hydroxy-chinolinen.

Auf potentiometrischem Wege wurden durch Titration der Hydrochloride mit 0,1 n Kalilauge in wäßriger Lösung (Abb. 5) folgende pK-Werte ermittelt:

(9a)	pK 3,8
(9b)	pK 6,85
(26a)	pK 6,98

Diese Ergebnisse sichern für (26a) die Äther-Struktur.

Abb. 5



1. 2. 6. 5. 8-Dimethoxy-4-phenoxy-chinoline

(Formelschema 6)

Das 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5. 8-dimethoxy-4-phenoxy-2-methyl-chinolin (30) entstand aus der 4-Chlor - Verbindung (25) und Kaliumphenolat in Phenol.

2. Nitrierung von 5. 8-Dimethoxy-chinolinen

Die überwiegende Anzahl der Nitrierungen von 5. 8-Dimethoxy-chinolinen wurde ausgeführt nach der auch von P. Nickel ⁶⁹⁾ beschriebenen Methode mit einer bei -5° hergestellten Mischung von Acetanhydrid und wasserfreier, rauchender Salpetersäure, d = 1,52, wobei Acetylnitrat als nitrierendes Agens fungiert. Wie inzwischen jedoch festgestellt wurde ⁷⁰⁾, ist es günstiger, 65 proz. Salpetersäure, d = 1,40, zu verwenden, da dadurch reinere Endprodukte erhalten werden.

Nach der erstgenannten Methode wurden noch die Verbindungen (2b - h) (8a) und (17a) hergestellt, nach der letztgenannten die Verbindung (27a). Jedoch läßt sich damit (9a) nicht in Acetanhydrid nitrieren zu (21a), wohl aber in Eisessig, wie F. Bordin ¹⁸⁾ kürzlich veröffentlichte.

Bei 6-Nitro-5. 8-dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4)-methylester (17b) war zu untersuchen, ob die Nitrierung wirklich in 6-Stellung oder etwa in dem Phenylring erfolgt war. Durch Vergleich mit einem auf anderem Wege synthetisierten Produkt hatte P. Nickel ⁶⁹⁾ festgestellt, daß bei 5. 8-Dimethoxy-2-phenyl-chinolin beim Arbeiten in benzolischer Lösung ein 6-Nitro-derivat erhalten wird. Ich habe die Verbindung (17c) acetyliert und anschließend mit methanolischer Kali-

lauge verseift. Die entstandene Carbonsäure wurde in Diphyll decarboxyliert und das Reaktionsprodukt zeigte im Dünnschichtchromatogramm das gleiche Verhalten wie 6-Amino-5.8-dimethoxy-2-phenyl-chinolin ⁺⁾ .

Bei der Nitrierung von 1.6-Bis- [5.8-dimethoxy-2-methyl-chinoly]-(4)-amino] -hexan (20b) mit einem Gemisch von Salpetersäure - Acetanhydrid wurden drei verschiedene Produkte erhalten, die nicht getrennt und identifiziert wurden. Dies deckt sich mit Beobachtungen von H. J e n s c h ⁵⁰⁾, der bei der Nitrierung von anderen 4-Aminochinolinenebenfalls stets drei Produkte erhielt, die er als 3-Nitro-, 6-Nitro- und 3.6-Dinitroderivate ansah. Bei der Nitrierung entsteht nach Untersuchungen von J.C.E. S i m p s o n ⁹⁶⁾ zunächst eine 6-Nitro-4- nitramin-Struktur, die sich dann zum 3.6-Dinitroprodukt umwandelt.

3. Hydrierung von 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinolin

Zur Reduktion der 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinoline eignete sich besonders das Verfahren der katalytischen Reduktion in Aceton bei Normaldruck mit Raney-Nickel als Katalysator ^{46, 69)}. Diese Methode bestach wegen ihrer Einfachheit der Ausführung und wegen der reinen Produkte und guten Ausbeuten, die sie lieferte. Auf diese Weise wurden die Aminoverbindungen (3b-h), (9a), (17b), (22a), (22b), (28a) und (28b) hergestellt.

Unerwartet war, daß die katalytische Hydrierung von 4-Chlor-6-nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (21b) mit Raney-Nickel in Aceton unter Normaldruck bei Zimmertemperatur ohne nennenswerte hydrierende

+) Herrn Univ. Dozent Dr. P. N i c k e l danke ich für die Überlassung dieser Substanz.

Enthalogenierung in 94-proz. Ausbeute zur Aminoverbindung (22b) führte.

Die schwerlösliche Nitroverbindung (27a) wurde bei Normaldruck recht langsam zu (28a) hydriert, in Aceton bei 5 at. Wasserstoff verlief die Hydrierung erheblich rascher.

Wegen der Möglichkeit der Entschwefelung und der Spaltung wurde die Reduktion von (18a) mit Zinn(II)-chlorid in salzsaurer Lösung vorgenommen ⁶⁹⁾ .

4. Einführung der 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-Seitenkette

Die Einführung der 4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino - Seitenkette in 6-Stellung der entsprechenden Chinoline erfolgte auf bekannte Weise ^{14, 46, 69)} . Die intermediär auftretenden Schiff'schen Basen wurden wahlweise reduziert durch katalytische Reduktion in Methanol mit Platinoxid als Katalysator ⁶⁹⁾ oder mit Natriumborhydrid in Diglyme ¹⁴⁾ . Bei der katalytischen Reduktion wurde oft eine geringe Rückspaltung der Azomethine beobachtet, was wohl in deren Säureempfindlichkeit sowie der Anwesenheit von etwas Ammoniumchlorid begründet ist.

Für die biologische Prüfung wurden von den Verbindungen (4b), (4c), (4d), (4g), (4h), (19b), (30), (29a) Salze mit Naphthalin-1.5-disulfonsäure in bekannter Weise ¹⁴⁾ hergestellt. Es waren orangegelbe bis tief rote Pulver, die sich leicht in Wasser lösten.

Von den Verbindungen (4e), (4f), (4i), (4k), (8c), (24d) wurden Dihydrochloride hergestellt durch Behandeln der Basen mit überschüssiger 5n Salzsäure und anschließendes Eindampfen i. Vak. am Rotavapor.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach Lindström.

Die Titrationen der Basen in wasserfreien Lösungsmitteln wurden am Titrigraph, bestehend aus Titrator TTT 1c, Autobürette ABU 1b und ABU 12 mit Abschirmsatz und Schreiber SBR 2c, der Fa. RADIO-METER, Kopenhagen, durchgeführt. Als Lösungsmittel diente Eisessig, Acetanhydrid oder Acetonitril. Wenn nicht anders vermerkt, wurde Eisessig als Lösungsmittel verwendet. Titriert wurde mit einer 0,1 n Perchlorsäure-Lösung in wasserfreiem Dioxan.

Die Bestimmung der pK-Werte ⁶⁾ erfolgte potentiometrisch. 0,1 mMol der zu untersuchenden Substanz wurde mit 1 ml 0,1 n Salzsäure versetzt und bis zur klaren Lösung erhitzt. Dann wurden 9 ml Wasser hinzugegeben und die Lösung mit dem oben beschriebenen Titriergerät der Fa. RADIOMETER mit 0,1 n Kalilauge titriert. Als Elektroden wurden verwendet die Radiometer - Glaselektrode G 202 C A1 und die Radiometer - Kalomelelektrode K 401. Die pK-Werte wurden graphisch aus den Titrationskurven ermittelt.

Die angegebenen Stickstoffbestimmungen nach Dumas wurden bei E. P a s c h e r, Bonn, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung lag die Atomgewichtstabelle mit dem Wert $C = 12,011$ zugrunde.

Die berechneten Molekulargewichte sind auf zwei Stellen, die Äquivalentgewichte auf eine Stelle nach dem Komma angegeben, die letzte Stelle ist aufgerundet.

Analysenproben wurden, wenn nicht anders angegeben, 24 Stdn. über Phosphorpentoxid i. Vak. bei Zimmertemperatur getrocknet.

Bei der Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Kieselgel G nach Stahl der Firma E. MERCK AG., Darmstadt, verwendet. Die Chromatogramme wurden in luftdicht verschlossenen, mit Filtrierpapier ausgekleideten Glasküvetten entwickelt. Die Angabe der Steighöhen erfolgte in Form der R_f -Werte = $R_f \times 100$ ⁹⁷⁾. Zur Entwicklung der Chromatogramme dienten folgende Lösungsmittelgemische:

Fließmittel 1	=	Isopropanol
Fließmittel 2	=	Benzol 100 ml , Diäthylamin 10 ml
Fließmittel 3	=	Benzol 100 ml , Diäthylamin 10 ml, Methanol 20 ml
Fließmittel 4	=	Benzol 100 ml, Pyridin 20 ml
Fließmittel 5	=	Cyclohexan 100 ml, Diäthylamin 10 ml
Fließmittel 6	=	Benzol 100 ml, Triäthylamin 10 ml

Zum Nachweis wurden die entwickelten Chromatogramme unter UV - Bestrahlung im Fluotest-Gerät "Original Hanau" der Quarzlampen GmbH., Hanau, betrachtet. Fluoreszierende Flecken wurden umrandet. Anschließend wurden die Platten mit einer 0,04-proz. Fluoreszein-Natrium - Lösung besprüht und erneut im UV-Licht betrachtet. Nicht fluoreszierende Flecken erschienen dabei als dunkle Flecken auf gelbgrün fluoreszierendem Untergrund.

Die Säulenchromatographie erfolgte entweder an neutralem oder an basischem Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe 1, der Firma WOELM. Bei der Elution wurden in der Regel Fraktionen von 30-80 ml aufgefangen.

Die präparative Schichtchromatographie erfolgte auf mit Kieselgel PF₂₅₄ für die präparative Schichtchromatographie der Firma E. MERCK beschichteten Glasplatten, 20 x 20 cm, deren Kanten durch aufgeklebte Glas-

streifen überhöht waren. Beim Gießen wurden für jede Platte 80 ml einer Suspension verwendet, die aus 150 g des Kieselgels und 370 ml Wasser bereitet worden war. Die beschichteten Platten wurden nach Lufttrocknung vor Gebrauch bei 120° aktiviert. Die Entwicklung erfolgte in luftdicht verschlossenen Glasküvetten, deren Wände mit Filtrierpapier ausgekleidet waren. Nach dem Entwickeln wurden die gewünschten Zonen mit einem Spatel ausgekratzt. Die adsorbierte Substanz wurde durch mehrmalige Behandlung mit Methanol vom Kieselgel gelöst.

Unter Ligroin ist das bei $90-100^{\circ}$, unter Benzin das bei $60-70^{\circ}$ und unter Petroläther das bei $40-60^{\circ}$ siedende Gemisch flüssiger Paraffin - Kohlenwasserstoffe, unter Alkohol 96-proz. Äthanol, vergällt mit 1 % Petroläther, unter Diphyll eine Mischung aus 73 Teilen Diphenyläther und 27 Teilen Diphenyl und unter Diglyme ist 96-proz. Bis-(2-methoxyäthyl)-äther zu verstehen. Als Chloroform diente Chloroform DAB 7, als Aktivkohle diente Medizinische Kohle DAB 7 und als Celite benutzte man Celite 503 der JOHNS-MANVILLE Intern. Corp., New York. Als K u h n - Katalysator stand ein Präparat der Fa. DEGUSSA, Bariumsulfat mit 5 % Palladium, zur Verfügung, als R a n e y -Nickel ein "Raney-Nickel, gebrauchsfertig" der Farbenfabriken Bayer A.G.

Unter Vakuum (i. Vak.) ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen. Zum Eindampfen i. Vak. wurde in der Regel ein BÜCHI-ROTAVAPOR R verwendet, dessen Wasserbadtemperatur wahlweise $30-90^{\circ}$ betrug.

Die Hydrierung unter Druck wurde mit einer PARR-Apparatur der Firma PARR-INSTRUMENT-COMPANY, Inc., Moline, Illinois, USA, durchgeführt.

Für die Aufnahmen der IR-Spektren mit dem BECKMAN-Spektrophotometer IR 12 und für die mit dem CH-4-Gerät der Firma VARIAN - ATLAS erhaltenen Massenspektren und die verständnisvolle Diskussion

danke ich Herrn Dr. A. Haag, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

Für die mit dem 60 MHz-Gerät der Firma JEOL, Tokio, im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg erhaltenen ^1H -NMR-Spektren und deren Diskussion danke ich Herrn Univ.-Doz. Dr. K. Geibel. Als Lösungsmittel diente CDCl_3 , als innerer Standard TMS.

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit dem ZEISS-Spektralphotometer DMR 21 aufgenommen.

1. Chinolin - Verbindungen mit gleichen Substituenten
in 2- und 4-Stellung

1. 1. 2, 4-Dialkyl-chinoline

β - Diketone

Alle verwendeten β-Diketone wurden, soweit nicht anders vermerkt, nach folgendem, auf C. R. H a u s e r ^{1, 45)} zurückgehendem Verfahren hergestellt.

Heneicosandion-(10, 12) ^{45, 64)}

In einem 500 ml Dreihalskolben mit aufgesetztem Kühler und Rührer wurden unter äußerer Kühlung durch ein Kältebad mit Kohlendioxid-Aceton 200 ml flüssiger Ammoniak gegeben, welcher vor der Kondensation durch eine Säule von 3 cm Ø und 1 m Länge mit Kaliumhydroxid-Plätzchen zur Trocknung geleitet worden war. Von der Gesamtmenge 9,2 g (0,4 Tom) Natrium wurde zunächst nur ein kleines Stückchen zugefügt. Darauf gab man zu der tiefblau gefärbten Lösung einige wenige Kristalle Eisen(III)-nitrat hinzu. Sobald die blaue Farbe verschwunden war, fügte man das restliche Natrium in Anteilen von je etwa 1 g während 30 Min. hinzu. Nach Beendigung der Zugabe wurden nochmals etwa 200 mg Eisen(III)-nitrat hinzugegeben. Der Kolben wurde verschlossen und der Ansatz solange bei - 70° gerührt, bis die blaue Farbe wiederum verschwunden war und eine graue Suspension entstanden war. Dies dauerte etwa 4 Std. Dann wurde der Kühler über einen gebogenen Stopfen und einen Gummischlauch direkt mit einem Abzug verbunden. Unter Rühren wurden 100 ml trockener Äther zum Ansatz gegeben und das Kältebad entfernt. Man rührte bei Zimmertemperatur weiter und gab durch einen aufgesetzten Tropftrichter nach und nach weitere 200 ml trockenen Äther hinzu, so

daß das Gesamtvolumen im Kolben stets etwa 300 ml betrug. Sobald der Kolbeninhalt Zimmertemperatur erreicht hatte, wurde 10 Min. am Rückfluß gekocht und wieder auf 20° abkühlen lassen. Zu der so hergestellten Natriumamidsuspension wurde während 10 Min. eine Lösung von 35 g (0,2 Mol) Undecanon-(2) in 40 ml trockenem Äther hinzugetropft und anschließend während 30 Min. eine Lösung von 81 g (0,4 Mol) Decansäureäthylester in 40 ml trockenem Äther. Die beiden, von der Firma Th. Schuchardt, München, bezogenen Produkte waren zuvor durch Karl Fischer-Titration auf möglichen Wassergehalt geprüft worden. Unter kräftigem Rühren wurde 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Dann wurde der Ansatz vorsichtig in 250 ml Wasser eingegossen und mit 2n Salzsäure bis pH 7 versetzt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und noch zweimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein wohlriechendes, leicht rosa gefärbtes Öl zurück. Zur Darstellung des Kupferkomplexes wurde das Öl unter starkem Rühren auf einem Magnetrührer in eine auf 70° erwärmte Lösung von 40 g (0,2 Mol) Kupfer (II)-acetat · H₂O in 400 ml Wasser eingerührt. Es entstand sofort ein blauer Niederschlag, der abgenutscht, mit Petroläther ausgewaschen und getrocknet wurde. Man erhielt 48 g (67,5 % d. Th.) hellblaue Kristallschuppen vom Schmp. 90-100°. Eine Probe wurde aus Benzol umkristallisiert und schmolz danach bei 108-110° (Lit. Schmp. 109,5 - 110°).

5.8-Dimethoxy-2.4-diäthyl-chinolin (1b)

a) Darstellung von 3-(2,5-Dimethoxy-anilino)-hepten-(3)-on-(5)

Zunächst mußte das Heptandion-(3,5) ¹⁾ aus dem Kupferkomplex freigesetzt werden, welcher dargestellt worden war nach dem vorstehend, beim Heneicosandion-(10,12) geschilderten Verfahren. Dazu

wurden 6,4 g (40 mMol) des Kupferkomplexes in 50 ml Benzol gelöst und unter kräftigem Rühren auf einem Magnetrührer mit 25 ml 2n Schwefelsäure versetzt. Es wurde solange gerührt, bis die organische Phase nicht mehr blau gefärbt war. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und noch zweimal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzolphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach Zugabe von 6,12 g (40 mMol) 2,5-Dimethoxy-anilin und 3 Tropfen konz. Salzsäure am Rückfluß mit zwischen Kühler und Rundkolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht. Nach 15 Std. hatte sich die theoretische Wassermenge abgeschieden. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein Fleck mit R_f 89 . Es war kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Der Ansatz wurde noch heiß filtriert und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein braunes Öl zurück, welches auch nach Tagen nicht kristallisierte.

b) Ringschluß zu 5,8-Dimethoxy-2,4-diäthyl-chinolin

Das nach a) hergestellte ölige Rohprodukt wurde im Eisbad unter Umrühren mit 60 g konz. Schwefelsäure versetzt. Anschließend wurde der Ansatz im Wasserbad auf 70° erhitzt und dann auf 1 kg fein zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung unter Umrühren mit einem Glasstab bis pH 9 versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt ein ockerfarbendes Pulver, das in 70 ml Alkohol heiß gelöst und mit Kohle gekocht wurde. Es wurde heiß filtriert. Aus dem Filtrat kristallisierten über Nacht im Kühlschrank farblose Nadeln in einer Ausbeute von 6,8 g (70 % d. Th. bezogen auf 2,5-Dimethoxy-anilin) und vom Schmp. 68-70°. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_f 33 .

20,5 mg Substanz:	0,821 ml 0,1 n HClO_4	
$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (245,33)	Ber. : Äquiv. -Gew.	245,3
	Gef. : Äquiv. -Gew.	248,0

5.8-Dimethoxy-2.4-dipropyl-chinolin (1c)

a) Darstellung von 4-(2.5-Dimethoxy-anilino)-nonen-(4)-on-(6)

Wie bei (1b), a) geschildert, mußte zunächst das Nonandion-(4.6) ¹⁾ aus dem Kupferkomplex freigesetzt werden. Dazu wurden 41,14 g (0,11 Mol) des Kupferkomplexes in 200 ml Benzol gelöst und unter kräftigem Rühren auf einem Magnetrührer mit 130 ml 2n Schwefelsäure versetzt. Es wurde solange gerührt, bis die organische Phase nicht mehr blau gefärbt war. Dann wurde die wäßrige Phase abgetrennt und noch zweimal mit 70 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach Zugabe von 31 g (0,2 Mol) 2.5-Dimethoxy-anilin und 0,5 g p-Toluolsulfonsäure am Rückfluß mit zwischen Kühler und Rundkolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht. Nach 5 Stdn. hatte sich die theoretische Wassermenge abgeschieden. Im DC mit dem Fließmittel 6 zeigte sich im UV-Licht nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein Fleck mit R_f 84. Der Ansatz wurde heiß filtriert und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein braunes Öl, welches nicht kristallisierte.

b) Ringschluß zu 5.8-Dimethoxy-2.4-dipropyl-chinolin

Das nach a) hergestellte ölige Rohprodukt wurde auf 0° gekühlt und im Eisbad in 300 ml gekühlte konz. Schwefelsäure eingetragen. Dann wurde der Ansatz 10 Min. im Wasserbad auf 70° erhitzt und nach dem Abkühlen auf fein zerstoßenes Eis gegossen und unter Umrühren mit

konz. Ammoniaklösung bis pH 9 versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das graue Pulver wurde unter Zusatz von Aktivkohle aus Ligroin umkristallisiert. Man erhielt 41,5 g (76 % d.Th. bezogen auf 2.5-Dimethoxyanilin) farblose Kristalle vom Schmp. 47-49°. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigt sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 35 .

26,0 mg Substanz (in Acetonitril) : 0,946 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₇ H ₂₃ NO ₂	(273,38)	Ber. : Äquiv.-Gew.	273,4
		Gef. : Äquiv.-Gew.	274,5

5.8-Dimethoxy-2.4-diisopropyl-chinolin (1d)

a) Darstellung von 3-(2.5-Dimethoxy-anilino)-2.6-dimethyl-hepten-(3)-on-(5)

7,0 g (45 mMol) 2.6-Dimethyl-heptandion-(3.5)⁴⁵⁾, welches nach der Herstellung aus dem Kupferkomplex nochmals destilliert worden war, wurde zusammen mit 4,6 g (30 mMol) 2.5-Dimethoxy-anilin, 300 mg p-Toluolsulfonsäure und 80 ml Toluol am Rückfluß mit zwischen Kühler und Rundkolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht. Nach 3 Stdn. hatte sich die theoretische Wassermenge abgeschieden. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein Fleck mit hRf 91 . Der Ansatz wurde heiß filtriert und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein braunes Öl zurück, welches nicht kristallisierte und als Rohprodukt weiterverarbeitet wurde.

b) Ringschluß zu 5.8-Dimethoxy-2.4-diisopropyl-chinolin (1d)

Das nach a) hergestellte ölige Rohprodukt wurde auf 0° gekühlt und im Eisbad in 50 g gekühlte konz. Schwefelsäure eingetragen. Dann wurde der Ansatz 10 Min. im Wasserbad auf 70° erhitzt und nach dem Abkühlen auf fein zerstoßenes Eis gegossen und unter Umrühren mit konz. Ammoniaklösung bis pH 9 versetzt. Der ausgefallene hellgraue Niederschlag wurde abgenutscht und bei Zimmertemperatur getrocknet. Dann nahm man das Produkt in Cyclohexan auf und chromatographierte über eine Säule, 6 cm, 2 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral". Es wurde mit Cyclohexan eluiert und das Eluat dünnenschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Nach Eindampfen i. Vak. erhielt man 6,5 g (79 % d. Th. bezogen auf 2.5-Dimethoxyanilin) farblose Kristalle vom Schmp. 50-52°. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 47.

16,8 mg Substanz:	0,6125 ml 0,1 n HClO ₄	
C ₁₇ H ₂₃ NO ₂ (273,38)	Ber.:	Äquiv.-Gew. 273,4
	Gef.:	Äquiv.-Gew. 275,0

5.8-Dimethoxy-2.4-dihexyl-chinolin (1e)

a) Darstellung von 7-(2.5-Dimethoxy-anilino)-pentadecen-
(7)-on-(9)

Wie bei (1b), a) geschildert, mußte zunächst das Penta-decandion-(7.9) ¹⁹⁾ aus dem Kupferkomplex freigesetzt werden. Dazu wurden 32,6 g (60 mMol) des Kupferkomplexes unter Erwärmen in 250 ml Toluol gelöst und unter kräftigem Rühren auf einem Magnetrührer mit 200 ml 2n Schwefelsäure versetzt. Es wurde solange gerührt, bis die organische Phase nicht mehr blau gefärbt war. Dann wurde die

wäßrige Phase abgetrennt, noch zweimal mit je 50 ml Toluol extrahiert und verworfen. Die vereinigten Toluolphasen wurden nach Zugabe von 15,3 g (0,1 Mol) 2.5-Dimethoxy-anilin und 1 g p-Toluolsulfonsäure am Rückfluß mit zwischen Kühler und Rundkolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht. Nach 2 Stdn. hatte sich die theoretische Wassermenge abgeschieden. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein Fleck mit R_f 46 , es war kein Ausgangsamin mehr zu erkennen. Der Ansatz wurde heiß filtriert und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein braunes Öl zurück, welches nicht kristallisierte und als Rohprodukt weiterverarbeitet wurde.

b) Ringschluß zu 5.8-Dimethoxy-2.4-dihexyl-chinolin (1e)

Das nach a) hergestellte ölige Rohprodukt wurde auf 0° gekühlt und im Eisbad in 150 g gekühlte konz. Schwefelsäure eingetragen. Dann wurde der Ansatz 10 Min. im Wasserbad auf 70° erhitzt und nach dem Abkühlen mit 100 ml Aceton versetzt und auf eine Mischung aus 600 ml konz. Ammoniaklösung und 500 g fein zerstoßenes Eis gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Anschließend wurde in 300 ml Cyclohexan aufgenommen und über eine Säule, 12 cm, 3 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan eluiert und das Eluat dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Nach dem Eindampfen im Vakuum blieb ein helles Öl zurück, das nach mehrtägigem Stehen kristallisierte. Man erhielt 19,0 g (53,3 % d. Th. bezogen auf 2.5-Dimethoxy-anilin) farblose Kristalle vom Schmp. $50 - 53^{\circ}$. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_f 41 .

13,8 mg Substanz:	0,383 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ (357,54)	Ber.: Äquiv.-Gew. 357,5
	Gef.: Äquiv.-Gew. 360,0

5.8-Dimethoxy-2.4-dinonyl-chinolin (1f)

a) Darstellung von 10-(2.5-Dimethoxy-anilino)-heneicosen-(10)-on - (12)

Wie bei (1b), a) geschildert, mußte zunächst das Heneicosandion-(10,12) ⁶⁴⁾ aus dem Kupferkomplex freigesetzt werden. Dazu wurden 60 g (84,5 mMol) des Kupferkomplexes in 200 ml Toluol unter Erwärmen gelöst und dann unter kräftigem Rühren auf einem Magnetrührer mit 350 ml 2n Schwefelsäure versetzt. Es wurde solange gerührt, bis die organische Phase nicht mehr blau gefärbt war. Dann wurde die wäßrige Phase abgetrennt und noch zweimal mit je 70 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten Toluolphasen wurden nach Zugabe von 23 g (0,15 Mol) 2.5-Dimethoxy-anilin und 1 g p-Toluolsulfonsäure am Rückfluß mit zwischen Kühler und Rundkolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht. Nach 5 Stdn. hatte sich die theoretische Wassermenge abgeschieden. Im DC mit dem Fließmittel 6 zeigte sich im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein Fleck mit R_f 93. Es war kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Der Ansatz wurde heiß filtriert und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein braunes Öl zurück, welches nicht kristallisierte und als Rohprodukt weiterverarbeitet wurde.

b) Ringschluß zu 5.8-Dimethoxy-2.4-dinonyl-chinolin (1f)

Das nach a) hergestellte ölige Rohprodukt wurde auf 0° gekühlt und im Eisbad in 260 g gekühlte konz. Schwefelsäure eingetragen.

Der Ansatz wurde 10 Min. im Wasserbad auf 70° erhitzt und nach dem Abkühlen auf Eis gegossen und unter Umrühren mit konz. Ammoniaklösung bis pH 9 versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenußt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Dann wurde er in 300 ml Cyclohexan aufgenommen und über eine Säule, 12 cm, 4,5 cm Ø, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan eluiert und das Eluat dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Nach Eindampfen i. Vak. blieb ein helles Öl zurück, welches sehr bald kristallisierte. Man erhielt 52 g (63 % d.Th. bezogen auf 2,5-Dimethoxy-anilin) farblose Kristalle vom Schmp. 29 - 31°. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 45 .

21,0 mg Substanz:	0,479 ml 0,1 n HClO ₄
C ₂₉ H ₄₇ NO ₂ (441,70)	Ber.: Äquiv.-Gew. 441,7
	Gef.: Äquiv.-Gew. 439,0

5,8-Dimethoxy-2,4-dimethyl-3-äthyl-chinolin (1g)

a) Darstellung von 2-(2,5-Dimethoxy-anilino)-3-äthyl- penten-(2)-on-(4)

Wie bei (1b), a) geschildert, mußte zunächst das 3-Äthylpentandion-(2,4)⁹⁾, hergestellt aus käuflichem Pentandion-(2,4) und Äthyljodid, aus dem Kupferkomplex freigesetzt werden. Dazu wurden 38 g (0,12 Mol) des Kupferkomplexes in 200 ml Toluol gelöst und unter kräftigem Rühren auf einem Magnetrührer mit 250 ml 2n Schwefelsäure versetzt. Es wurde solange gerührt, bis die organische Phase nicht mehr blau gefärbt war. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und noch zweimal mit je 50 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten Toluol-

phasen wurden nach Zugabe von 30,6 g (0,2 Mol) 2.5-Dimethoxyanilin und 500 mg p-Toluolsulfonsäure am Rückfluß mit zwischen Kühler und Rundkolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht. Nach 5 Std. hatte sich die theoretische Wassermenge abgeschieden, Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein Fleck mit R_f 40 . Es war fast kein Ausgangsamin mehr zu erkennen. Der Ansatz wurde heiß filtriert und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein braunes Öl zurück, welches nicht kristallisierte und als Rohprodukt weiterverarbeitet wurde.

b) Ringschluß zu 5.8-Dimethoxy-2.4-dimethyl-3-äthyl-chinolin

Das nach a) hergestellte ölige Rohprodukt wurde auf 0° gekühlt und im Eisbad in 350 g gekühlte konz. Schwefelsäure eingetragen. Der Ansatz wurde 10 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt und nach dem Abkühlen auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 9 versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Dann wurde das Produkt in 300 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule, 12 cm, 4 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert und das Eluat dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Nach dem Eindampfen i. Vak. blieb ein helles Öl zurück, welches schnell kristallisierte. Man erhielt 29 g (59 % d. Th. bezogen auf Dimethoxyanilin) farblose Kristalle vom Schmp. 94-96°. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_f 26 .

21,2 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,870 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	(245,33)	Ber. : Äquiv.-Gew.	245,3
		Gef. : Äquiv.-Gew.	244,0

5.8-Dimethoxy-2.3.4-triäthyl-chinolin (1h)

a) Darstellung von 3-(2.5-Dimethoxy-anilino)-4-äthyl-
hepten-(3)-on-(5)

19 g (0,122 Mol) frisch destilliertes 4-Äthyl-heptandion-(3.5) ⁶⁵⁾, hergestellt aus Heptandion-(3.5) und Äthyljodid, wurden zusammen mit 15,3 g (0,1 Mol) 2.5-Dimethoxy-anilin, 500 mg p-Toluolsulfonsäure und 60 ml Toluol am Rückfluß mit zwischen Kühler und Rundkolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht. Nach 3 Stdn. hatte sich die theoretische Wassermenge abgeschieden. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein Fleck mit hRf 58 . Es war kein Ausgangsamin mehr zu erkennen. Der Ansatz wurde heiß filtriert und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein braunes Öl zurück, das nicht kristallisierte und als Rohprodukt weiterverarbeitet wurde.

b) Ringschluß zu 5.8-Dimethoxy-2.3.4-triäthyl-chinolin (1h)

Das nach a) hergestellte ölige Rohprodukt wurde auf 0° gekühlt und im Eisbad in 140 g gekühlte konz. Schwefelsäure eingetragen. Der Ansatz wurde 10 Min. im Wasserbad auf 70° erhitzt und nach dem Abkühlen auf fein zerstoßenes Eis gegossen und unter Umrühren mit konz. Ammoniaklösung bis pH 9 versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Es fiel zunächst ein weißer Niederschlag aus, der sich sofort zu einem braunen Öl verflüssigte. Der Ansatz wurde dreimal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in 100 ml Cyclohexan aufgenommen und über eine Säule mit Aluminiumoxid "neutral", 10 cm, 3 cm Ø, chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan eluiert und das Eluat dünnenschichtchromatographisch auf

Reinheit geprüft. Es blieb ein farbloses Öl zurück, das nicht kristallisierte. Die Ausbeute betrug 18 g (66 % d.Th. bezogen auf 2.5-Dimethoxyanilin). Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_f 66 .

41,25 mg Substanz (in Acetonitril) : 1,470 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (273,38) Ber. : Äquiv.-Gew. 273,4

Gef. : Äquiv.-Gew. 280,0

5.8-Dimethoxy-2,4-distyryl-chinolin (1i)⁶⁹⁾

21,6 g (0,1 Mol) 5.8-Dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (1a)⁶⁹⁾, 70 ml frisch destillierter Benzaldehyd und 100 ml Essigsäureanhydrid wurden zusammen 18 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten versetzte man das Gemisch unter Kühlung mit 2n Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion. Die dabei entstandene organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige noch zweimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert und dann verworfen. Die vereinigten organischen Phasen wurden i. Vak. bei 40° Badtemperatur zur Entfernung des Chloroforms eingeeengt und nacheinander mit 33 ml Methanol und 33 ml konz. Salzsäure versetzt und am Rückfluß solange gekocht, bis ein dicker Kristallbrei entstanden war. Nach dem Abkühlen wurden die Kristalle abgenutscht und mit Aceton nachgewaschen. Man erhielt 27 g leuchtend rote Kristalle, die sich bei 220° schwarz färbten und zersetzten (Hydrochlorid von 1i).

Zur Freisetzung der Base suspendierte man das Salz in 100 ml Chloroform, versetzte mit 80 ml 5n Ammoniaklösung und rührte 1/2 Stde. auf einem Magnetrührer. Die organische Phase wurde abgetrennt und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende, gelbe Pulver lieferte nach Umkristallisation aus Alkohol 21 g (54 % d.Th., Lit. 43 %) gelbe Kristalle vom Schmp. 153-155° (Lit. 154-155°)

6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-diäthyl-chinolin (2b)

16,5 ml (0,4 Mol) wasserfreie Salpetersäure der Dichte 1,52 wurden unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad in 85 ml Essigsäureanhydrid so langsam eingetragen, daß die Temperatur -5° nicht überschritt. Diese Mischung wurde unter intensivem Rühren so langsam zu der Lösung von 17 g (69,5 mMol) 5,8-Dimethoxy-2,4-diäthyl-chinolin (1b) in 100 ml Essigsäureanhydrid gegeben, daß die Temperatur $+40^{\circ}$ nicht erreichte. Es wurde zur Vervollständigung der Reaktion noch 2 Stdn. weitergerührt. Danach wurde die klare, rote Lösung auf fein zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 5 versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 17 g gelbes Pulver, welches in 400 ml Cyclohexan gelöst und nach Zugabe von 15 g neutralem Aluminiumoxid 5 Min. aufgekocht und filtriert wurde. Aus dem erkalteten Filtrat kristallisierten 9 g gelbe Nadeln. Durch Eindampfen des Filtrates i. Vak. erhielt man weitere 5 g, so daß die gesamte Ausbeute 14 g (69 % d. Th.) betrug. Das Produkt zeigte einen Schmp. von $125-127^{\circ}$ und im DC mit dem Fließmittel 5 einen gelben Fleck mit R_f 43.

19,85 mg Substanz:	0,680 ml 0,1 n HClO_4	
$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (290,33)	Ber.:	Äquiv. -Gew. 290,3
	Gef.:	Äquiv. -Gew. 292,0

6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dipropyl-chinolin (2c)

16,0 ml (0,385 Mol) wasserfreie Salpetersäure der Dichte 1,52 wurden unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad in 80 ml Essigsäureanhydrid so langsam eingetragen, daß die Temperatur -5° nicht überschritt. Diese Mischung wurde unter intensivem Rühren so zu der Lösung von 28,5 g

(0,105 Mol) 5.8-Dimethoxy-2.4-dipropyl-chinolin (1c) in 80 ml Essigsäureanhydrid getropft, daß die Temperatur nicht 40° erreichte. Es wurde zur Vervollständigung der Reaktion noch 2 Stdn. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Danach wurde die klare, rote Lösung auf 1 kg fein zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 5 versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und über Nacht an der Luft getrocknet. Man erhielt ein gelbes Pulver, welches in 100 ml Cyclohexan gelöst und nach Zugabe von 10 g neutralem Aluminiumoxid aufgeköcht und filtriert wurde. Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Benzin umkristallisiert. Es wurden gelbe Kristalle in einer Ausbeute von 20 g (60 % d. Th.) und vom Schmp. 78-80° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 55 .

22,5 mg Substanz:	0,708 ml 0,1 n HClO ₄
C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄ (318,38)	Ber.: Äquiv.-Gew. 318,4
	Gef.: Äquiv.-Gew. 318,0

6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-diisopropyl-chinolin (2d)

2,2 ml (53 mMol) wasserfreie Salpetersäure der Dichte 1,52 wurde unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad so langsam in 22 ml Essigsäureanhydrid eingetragen, daß die Temperatur -5° nicht überstieg. Diese Mischung ließ man unter intensivem Rühren so zu der Lösung von 5 g (18,3 mMol) 5.8-Dimethoxy-2.4-diisopropyl-chinolin (1d) in 25 ml Essigsäureanhydrid tropfen, daß die Reaktionstemperatur 40° nicht erreichte. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 2 Stdn. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Danach wurde die klare, rote Lösung auf fein zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 5 versetzt, dabei fiel ein schmieriger, gelber Niederschlag aus. Der

Ansatz wurde dreimal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der gelbbraune Rückstand wurde in 50 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule mit Aluminiumoxid "neutral", 6 cm, 2,5 cm ϕ , chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert und das Eluat in Fraktionen von je 50 ml aufgefangen. Diejenigen, die dünnschichtchromatographisch nur Endprodukt enthielten, wurden i. Vak. eingedampft, der Rückstand i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt 4 g (68,5 % d. Th.) gelbes Kristallpulver vom Schmp. 103-106°, das im DC mit dem Fließmittel 5 einen gelben Fleck mit R_f 79 zeigte.

14,8 mg Substanz (in Acetonitril) : 0,469 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (318,38)	Ber. :	Äquiv.-Gew.	318,4
	Gef. :	Äquiv.-Gew.	318,0

6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dihexyl-chinolin (2e)

2 ml (48 mMol) wasserfreie Salpetersäure der Dichte 1,52 wurden unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad so langsam in 10 ml Essigsäureanhydrid eingetragen, daß die Temperatur dabei nicht über -5° stieg. Diese Mischung wurde unter intensivem Rühren so langsam zu der Suspension von 5 g (14 mMol) 5,8-Dimethoxy-2,4-dihexyl-chinolin (1e) in 10 ml Essigsäureanhydrid gegeben, daß die Reaktionstemperatur nicht 40° erreichte. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 2 Stdn. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Danach wurde die klare, rote Lösung auf fein zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 5 versetzt. Dabei schied sich ein braunes Öl ab, welches durch dreimaliges Ausschütteln mit je 60 ml Cyclohexan abgetrennt wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden auf 50 ml i. Vak. eingengt und über eine Säule, 12 cm, 2 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "basisch" chro-

matographiert. Es wurde mit Cyclohexan eluiert und das Eluat in Fraktionen von je 50 ml aufgefangen. Diejenigen, die dünn-schichtchromato-graphisch nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. ein-gedampft. Es blieb ein zähes, gelbes Öl zurück, welches bald kristalli-sierte. Man erhielt 3,6 g (63,4 % d. Th.) gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 43-46°, die im DC mit dem Fließmittel 5 einen gelben Fleck mit hRf 74 zeigten.

14,2 mg Substanz:	0,348 ml 0,1 n HClO_4	
$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (402,54)	Ber. : Äquiv. -Gew.	402,5
	Gef. : Äquiv. -Gew.	407,0

6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dinonyl-chinolin (2f)

10 ml (0,241 Mol) wasserfreie Salpetersäure der Dichte 1,52 wurden unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad so langsam in 50 ml Essigsäureanhy-drid eingetragen, daß die Temperatur -5° nicht überstieg. Diese Mischung wurde unter intensivem Rühren so zu der Suspension von 20,0 g (45,3 mMol) 5,8-Dimethoxy-2,4-dinonyl-chinolin (1f) in 80 ml Essigsäu-reanhydrid getropft, daß die Reaktionstemperatur 40° nicht erreichte. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 2 Stdn. bei Zimmertem-peratur weitergerührt. Danach wurde die klare, rote Lösung auf fein zer-stoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 5 versetzt. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser ge-waschen und über Nacht an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 100 ml Benzol gelöst und über eine Säule mit Aluminiumoxid "basisch", 19 cm, 3,5 cm ϕ , chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert und das Eluat in Fraktionen von je 50 ml aufgefangen. Diejenigen, die dünn-schichtchromatographisch nur Endprodukt enthielten, wurden i. Vak. ein-gedampft, der Rückstand i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Man

erhielt 17,5 g (79,5 % d.Th.) gelbes Kristallpulver vom Schmp. 44 - 45,5^o, das im DC mit dem Fließmittel 5 einen gelben Fleck mit hRf 91 zeigte.

15,3 mg Substanz:	0,318 ml 0,1 n HClO ₄	
C ₂₉ H ₄₆ N ₂ O ₄ (486,70)	Ber. : Äquiv.-Gew.	486,7
	Gef. : Äquiv.-Gew.	483,0

6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-3-äthyl-chinolin (2g)

10 ml (0,24 Mol) wasserfreie Salpetersäure der Dichte 1,52 wurden unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad so langsam in 50 ml Essigsäureanhydrid eingetragen, daß die Temperatur - 5^o nicht überstieg. Diese Mischung wurde unter intensivem Rühren so langsam zu der Suspension von 16,6 g (68 mMol) 5,8-Dimethoxy-2,4-dimethyl-3-äthyl-chinolin (1g) in 60 ml Essigsäureanhydrid gegeben, daß die Reaktionstemperatur 40^o nicht erreichte. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 2 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Danach wurde die klare, rote Lösung auf fein zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 5 versetzt. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wurde abgenußt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 100 ml Benzol gelöst und über eine Säule mit Aluminiumoxid "neutral", 10 cm, 2,5 cm Ø, chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert und das Eluat in Fraktionen von je 50 ml aufgefangen. Diejenigen, die dünn-schichtchromatographisch nur Endprodukt enthielten, wurden i. Vak. eingedampft. Man erhielt 14,5 g (73,5 % d.Th.) gelbes Kristallpulver vom Schmp. 147-149^o, das im DC mit dem Fließmittel 5 einen gelben Fleck mit hRf 30 zeigte.

22,6 mg Substanz:	0,765 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (290,33)	Ber.: Äquiv.-Gew. 290,3
	Gef.: Äquiv.-Gew. 289,0

6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,3,4-triäthyl-chinolin (2h)

8 ml (0,192 Mol) wasserfreie Salpetersäure der Dichte 1,52 wurden unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad so langsam in 40 ml Essigsäureanhydrid eingetragen, daß die Temperatur nicht über -5° stieg. Diese Mischung wurde unter intensivem Rühren so zu der Lösung von 14 g (52 mMol) 5,8-Dimethoxy-2,3,4-triäthyl-chinolin (1h) in 40 ml Essigsäureanhydrid getropft, daß die Reaktionstemperatur dabei nicht 40° erreichte. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 2 Stdn. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Danach wurde die klare, rote Lösung auf fein zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 5 versetzt. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet und anschließend in 80 ml Benzol gelöst und über eine Säule mit Aluminiumoxid "basisch", 5 cm, 5 cm $\varnothing$, chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert und das Eluat in Fraktionen von je 50 ml aufgefangen. Diejenigen, die dünnschichtchromatographisch nur Endprodukt enthielten, wurden i. Vak. eingedampft. Man erhielt ein gelbes Öl, welches bald kristallisierte. Die Ausbeute betrug 8 g (69 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 55 .

25 mg Substanz (in Acetonitril):	0,775 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (318,38)	Ber.: Äquiv.-Gew. 318,4
	Gef.: Äquiv.-Gew. 321,0

6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-diäthyl-chinolin (3b)

2,9 g (10 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-diäthyl-chinolin (2b) wurden in 120 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von 4 g Raney-Nickel als Katalysator in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme verlief anfangs sehr rasch. Nach insgesamt 2 Stdn. bei einer Wasserstoffaufnahme von 1,9 l (theor. $\sim 0,8$ l) zeigte ein DC kein Ausgangsprodukt mehr. Der Ansatz wurde über eine etwa 1 cm dicke Schicht von Celite abgesaugt. Das blaugrün fluoreszierende Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und das zurückbleibende grünliche Öl in 50 ml Benzol aufgenommen und nochmals i. Vak. auf etwa 10 ml eingengt. Nach mehrstündigem Stehen wurden die hellgelben Kristalle abgenutscht, vorsichtig mit Benzol gewaschen und getrocknet. Man erhielt 2,05 g (79 % d. Th.) Produkt vom Schmp. $118-122^{\circ}$. Eine Probe wurde in heißem Cyclohexan gelöst. Beim Abkühlen kristallisierten blaßgelbe Kristallwürfel vom Schmp. $132-133^{\circ}$, die im DC mit dem Fließmittel 2 im UV-Licht einen gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit R_f 53 zeigten.

17,1 mg Substanz (in Acetonitril): 0,642 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (260,34)	Ber.: Äquiv.-Gew.	260,3
	Gef.: Äquiv.-Gew.	266,0

6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dipropylchinolin (3c)

2 g (6,3 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dipropyl-chinolin (2c) wurden in 120 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von etwa 3 g Raney-Nickel als Katalysator in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nach 4 Stdn. war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen und der Ansatz wurde über 1 cm Celite abgesaugt. Das blaugrün fluoreszierende Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand in 50 ml

heißem Cyclohexan aufgenommen. Es wurde erneut auf etwa 10 ml i. Vak. eingeengt und darauf zur Kristallisation über Nacht stengelassen. Man erhielt 1,2 g (68 % d. Th.) hellbraune Kristalle, die abgenutscht und getrocknet wurden. Der Schmp. betrug 104-106^o. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit hRf 57.

15,1 mg Substanz (in Acetonitril): 0,520 ml 0,1 n HClO₄

C₁₇H₂₄N₂O₂ (288,40) Ber. : Äquiv.-Gew. 288,4

Gef. : Äquiv.-Gew. 290,2

6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-diisopropyl-chinolin (3d)

1 g (3,14 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-diisopropyl-chinolin (2d) wurde in 100 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von etwa 3 g Raney-Nickel als Katalysator in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nach 4 Stdn. war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen und der Ansatz wurde über Celite abgesaugt. Das blaugrün fluoreszierende Filtrat wurde i. Vak. eingeengt bis zur beginnenden Kristallisation. Nach 5 Stdn. wurde der ausgefallene Niederschlag abgenutscht, mit Cyclohexan gewaschen und getrocknet. Man erhielt 700 mg (77 % d. Th.) hellbraune Kristalle vom Schmp. 152-154^o, die im DC mit dem Fließmittel 2 im UV-Licht einen gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit hRf 60 zeigten.

21,3 mg Substanz (in Acetonitril): 0,740 ml 0,1 n HClO₄

C₁₇H₂₄N₂O₂ (288,40) Ber. : Äquiv.-Gew. 288,4

Gef. : Äquiv.-Gew. 288,0

6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dihexyl-chinolin (3e)

10 g (24,9 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dihexyl-chinolin (2e) wurden in 150 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von 5 g Raney-Nickel als Katalysator in einer Schüttelente bei Normaldruck hydriert. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und abgebrochen, als kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen war. Der Ansatz wurde über Celite abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt ein braunes Öl, welches mit 10 ml Ligroin versetzt wurde. Dabei trat sofort Kristallisation ein. Die Kristalle wurden abgenutscht und vorsichtig mit Petroläther gewaschen und getrocknet. Man erhielt 8,1 g (87 % d.Th.) hellbraune Kristalle vom Schmp. 64-67⁰, die im DC mit dem Fließmittel 2 im UV-Licht einen gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit hRf 63 zeigten. Eine Probe wurde in heißem Cyclohexan gelöst. Beim Abkühlen kristallisierten hellbraune Kristallwürfel vom Schmp. 65-68⁰ aus.

12,9 mg Substanz (in Acetonitril): 0,342 ml 0,1 n HClO₄

C₂₃H₃₆N₂O₂

Ber.: Äquiv.-Gew. 372,6

Gef.: Äquiv.-Gew. 377,0

6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dinonyl-chinolin (3f)

15 g (32 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dinonyl-chinolin (2f) wurden in 250 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von 10 g Raney-Nickel als Katalysator in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nach etwa einer Stde. war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Der Ansatz wurde über Celite abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein braunes Öl zurück, welches auch nach Tagen nicht kristallisierte. Die Ausbeute betrug 12 g (86 % d.Th.) und im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit hRf 65.

6-Acetamino-5,8-dimethoxy-2,4-dinonyl-chinolin (5f)

2 g (4,4 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dinonyl-chinolin (3f) (öliges Rohprodukt) wurden in 5 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 48 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. Der Ansatz wurde auf fein zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt und dreimal mit je 30 ml Cyclohexan ausgeschüttelt. Die vereinigten Cyclohexanphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. auf etwa 8 ml eingengt. Nach dem Erkalten wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und vorsichtig mit Petroläther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man erhielt 1,7 g (78 % d. Th.) hellbraune Kristallwürfel vom Schmp. 72-74°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 53 .

23,48 mg Substanz:	0,466 ml 0,1 n HClO ₄
C ₃₁ H ₅₀ N ₂ O ₃ (498,76)	Ber.: Äquiv.-Gew. 498,8
	Gef.: Äquiv.-Gew. 503,0

6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-3-äthyl-chinolin (3g)

12 g (41,5 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-3-äthyl-chinolin (2g) wurden in 150 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von etwa 10 g Raney-Nickel als Katalysator in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nach etwa drei Std. war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen und der Ansatz wurde über Celite abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende braune Öl wurde in 50 ml Benzol aufgenommen und wiederum i. Vak. auf etwa ein Fünftel eingengt. Nach mehrstündigem Stehen wurden die ausgefallenen braunen Kristalle abgenußt und aus 40 ml Cyclohexan umkristallisiert. Man erhielt 8 g (74 % d. Th.) hellbraune Kristalle mit einem Schmp. von 163-166°. Im

DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit hRf 37.

14,2 mg Substanz:	0,542 ml 0,1 n HClO_4	
$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (260,34)	Ber.:	Äquiv.-Gew. 260,3
	Gef.:	Äquiv.-Gew. 261,0

6-Amino-5,8-dimethoxy-2,3,4-triäthyl-chinolin (3h)

3,0 g (9,5 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,3,4-triäthyl-chinolin (2h) wurden in 100 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von etwa 2 g Raney-Nickel als Katalysator in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nach etwa drei Stunden war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen und der Ansatz wurde über Celite abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt ein braunes Pulver, welches unter Zusatz von 0,5 g Aktivkohle aus 30 ml Cyclohexan umkristallisiert wurde. Nach dem Erkalten wurde von 2,4 g (88 % d. Th.) hellbraunen Kristallen abfiltriert, die einen Schmp. von 152-154^o und im DC mit dem Fließmittel 2 im UV-Licht einen gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit hRf 54 zeigten.

24,6 mg Substanz (in Acetonitril):	0,840 ml 0,1 n HClO_4	
$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (288,40)	Ber.:	Äquiv.-Gew. 288,40
	Gef.:	Äquiv.-Gew. 293,0

6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-distyryl-chinolin (3i)

27,4 g (0,1 Mol) 6-Acetamino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (5a), 70 g (0,6 Mol) frisch destillierter Benzaldehyd und 100 ml Essigsäureanhydrid wurden 30 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach

ließ man abkühlen, versetzte mit 2n Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion und schüttelte dreimal mit je 150 ml Chloroform aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende dunkle Öl, welches noch stark nach Benzaldehyd roch, wurde anschließend 1 Stde. mit einer Mischung aus 50 ml konz. Salzsäure, 50 ml Methanol und 40 ml Wasser unter Rückfluß gekocht. Dabei entstand ein dicker Kristallbrei. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgenutscht, mit Aceton ausgewaschen und getrocknet. Die leuchtend roten Kristalle wurden in 250 ml Chloroform suspendiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer mit 50 ml konz. Ammoniak versetzt. Es wurde noch 30 Min. gerührt und dann die Chloroformphase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der gelbe Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert. Man erhielt 26 g (64 % d. Th.) gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 203-206°. Das DC mit dem Fließmittel 2 zeigte im UV-Licht einen orange fluoreszierenden Fleck mit R_f 41 .

27,4 mg Substanz:	0,663 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (408,51)	Ber. : Äquiv.-Gew. 408,5
	Gef. : Äquiv.-Gew. 413,0

6-Acetamino-5,8-dimethoxy-2,4-distyryl-chinolin (5i)

a) Darstellung aus 6-Acetamino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-
chinolin (5a)

2,8 g (10 mMol) 6-Acetamino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (5a), 6,4 g (60 mMol) frisch destillierter Benzaldehyd und 30 mg Zinkchlorid wurden in einem offenen Reagenzglas im Ölbad langsam auf 200° erhitzt. Bei 140° setzte eine lebhafte Reaktion ein. Der

Ansatz wurde 30 Min. bei 200° gehalten und dann nach dem Abkühlen mit 20 ml Alkohol versetzt und über Nacht zur Kristallisation im Kühlschrank stehengelassen. Am nächsten Morgen wurde von 1 g eines feinkristallinen, braunen Produktes abgenutscht, welches im DC neben dem Hauptprodukt noch mehrere Nebenprodukte zeigte. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand dreimal mit je 100 ml Äther digeriert zur Entfernung noch vorhandenen Benzaldehyds. Der Rückstand sowie der abgenutschte Niederschlag wurden in Benzol gelöst und über eine Säule, 5 cm, 2,5 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert und das Eluat dünnenschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Nach Eindampfen des Eluates erhielt man 2,0 g (44 % d. Th.) hellbraune Kristalle vom Schmp. 212-215°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelb fluoreszierender Fleck mit R_f 59. Eine Probe wurde aus Alkohol umkristallisiert und schmolz danach bei 219 - 222°.

b) Darstellung aus 6-Amino-5.8-dimethoxy-2.4-distyryl-chinolin

20,4 g (50 mMol) 6-Amino-5.8-dimethoxy-2.4-distyryl-chinolin (3i) wurden in einem 50 ml Erlenmeyerkölbchen mit 20 ml Essigsäureanhydrid versetzt und vorsichtig auf einer Heizplatte soweit erwärmt, bis eine klare Lösung entstanden war. Dann ließ man abkühlen und versetzte mit 100 ml Eiswasser und brachte den Ansatz mit konz. Ammoniaklösung auf pH 6. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Alkohol erhielt man 17,5 g (78 % d. Th.) gelbbraune Kristalle vom Schmp. 219-222°.

11,9 mg Substanz (in Acetonitril) : 0,266 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (450,54) Ber.: Äquiv.-Gew. 450,5

Gef.: Äquiv.-Gew. 447,0

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2,4-diäthyl-
chinolin (4b)

2,6 g (0,01 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-diäthyl-chinolin (3b) sowie 3,46 g (0,015 Mol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden in einem weiten Reagenzglas im Parafinbad innerhalb 5 Min. auf 150° erhitzt. Das Gemisch begann heftig zu schäumen. Unter Rühren mit einem Thermometer wurde der Ansatz 12 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Dann wurde innerhalb 10 Min. auf 170° erhitzt und abschließend rasch auf 200°. Nach Erreichen dieser Temperatur ließ man wieder auf Zimmertemperatur abkühlen. Anschließend nahm man die zähe, glasige Masse in 100 ml Methanol auf und hydrierte sie nach Zusatz von 50 mg Platinoxid bei 5 at. und 20° in einer Parr-Hydrier-Apparatur. Nach 2 Stdn. Hydrierdauer wurde über Celite abgesaugt und das grün fluoreszierende Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde zur Zersetzung etwa noch vorhandener Schiff'scher Base in 30 ml 5n Salzsäure aufgenommen und 10 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde die tiefrote Lösung mit konz. Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Entfernen des Chloroforms i. Vak. wurde ein hellbraunes Öl erhalten, das im DC nur Spuren des Ausgangsproduktes (3b) enthielt. Es wurde in 50 ml Cyclohexan gelöst. Die Lösung wurde über eine Säule mit Aluminiumoxid "neutral", 8 cm, 2,5 cm Ø, chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan und später mit Benzol eluiert und das Eluat in kleinen Fraktionen aufgefangen. Die ersten Fraktionen enthielten im DC nur Endprodukt (4b), die späteren in steigendem Maße auch Ausgangsprodukt (3b). Die Fraktionen mit reinem (4b) im DC wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 585 mg (14,5 % d. Th.) eines klaren, goldgelben Öles, das im DC mit dem Fließmittel 5 einen gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit hRf 42 zeigte.

18,7 mg Substanz (in Acetonitril):

1. Umschlagspunkt 0,470 ml 0,1 n HClO_4

Ber.: Äquiv.-Gew. 401,6

Gef.: Äquiv.-Gew. 398,0

2. Umschlagspunkt 0,923 ml 0,1 n HClO_4

Ber.: Äquiv.-Gew. 200,8

Gef.: Äquiv.-Gew. 203,0

10,5 mg Substanz: 0,525 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$ (401,60)

Ber.: Äquiv.-Gew. 200,80

Gef.: Äquiv.-Gew. 200

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2,4-dipropyl-
chinolin (4c)

1,95 g (6,8 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dipropyl-chinolin (3c) sowie 3,2 g (14 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden im weiten Reagenzglas im Paraffinbad rasch auf 150° erhitzt. Das Gemisch begann heftig zu schäumen. Unter Rühren mit einem Thermometer wurde der Ansatz 20 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Man erhitzte dann kurz auf 180° und ließ anschließend wieder auf Zimmertemperatur abkühlen. Dann wurde die braune, glasige Masse in 20 ml Diglyme aufgenommen und in einem 100 ml Erlenmeyerkolben mit einer Suspension von 760 mg (20 mMol) Natriumborhydrid in 40 ml Diglyme versetzt und 16 Stdn. auf einem Magnetrührer bei Zimmertemperatur gerührt. Anschließend wurde die Suspension vorsichtig mit 2n Salzsäure angesäuert. Man erhielt eine klare, tiefrote Lösung, die noch eine Stde. weitergerührt und dann mit konz. Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt wurde. Dann wurde dreimal mit je

50 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen des Chloroforms über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingedampft. Man erhielt ein braunes Öl, welches in 50 ml Cyclohexan aufgenommen und über Nacht stehengelassen wurde. Dann wurde filtriert und über eine Säule mit Aluminiumoxid "neutral", 10 cm, 25 cm Ø, chromatographiert. Man eluierte mit Cyclohexan. Die Fraktionen, die im DC nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt 1,84 g (64 % d.Th.) gelbes Öl, das im DC mit dem Fließmittel 5 einen gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit hRf 48 zeigte.

12,9 mg Substanz (in Acetonitril):

$C_{26}H_{43}N_3O_2$ (429,65) 1. Umschlagspunkt: 0,298 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber. : Äquiv. -Gew. 429,7

Gef. : Äquiv. -Gew. 433,0

2. Umschlagspunkt: 0,595 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber. : Äquiv. -Gew. 214,8

Gef. : Äquiv. -Gew. 216,5

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2,4-diisopropyl-chinolin (4d)

4,0 g (13,8 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-diisopropyl-chinolin (4c) sowie 7 g (30 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 100 mg Ammoniumchlorid wurden im weiten Reagenzglas im Paraffinbad rasch auf 155° erhitzt. Das Gemisch begann heftig zu schäumen. Unter Rühren mit einem Thermometer wurde der Ansatz 20 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Man erhitzte dann kurz auf 180° und ließ anschließend wieder auf Zimmertemperatur abkühlen. Dann wurde die braune,

glasige Masse in 25 ml Diglyme aufgenommen und in einem 100 ml Er-lenmeyer-Kolben mit einer Suspension von 1,9 g (50 mMol) Natrium-borhydrid in 100 ml Diglyme versetzt und 24 Std. auf einem Magnet-rührer bei Zimmertemperatur gerührt. Anschließend wurde unter Eis-kühlung vorsichtig mit 2n Salzsäure angesäuert und nochmals eine Stde. gerührt. Darauf wurde mit 2n Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformphasen wur-den nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingedampft, zuletzt bei 95° Badtemperatur, und der Rückstand, ein gelbbraunes Öl, in 40 ml Cyclohexan aufgenommen und über eine Säule mit Aluminiumoxid "neu-tral", 6 cm, 2,5 cm Ø, chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan eluiert und alle Fraktionen, die dünnschichtchromatographisch rein waren, wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 2,93 g (51 % d. Th.) gelbbraunes Öl, das im DC mit dem Fließmittel 5 im UV-Licht einen gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit hRf 59 zeigte.

12,2 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{26}H_{43}N_3O_2$ (429,65) 1. Umschlagspunkt: 0,563 ml 0,1n $HClO_4$

Ber. : Äquiv.-Gew. 214,8

Gef. : Äquiv.-Gew. 216,0

2. Umschlagspunkt: 0,85 ml 0,1n $HClO_4$

Ber. : Äquiv.-Gew. 143,2

Gef. : Äquiv.-Gew. 143,5

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2.4-dihexyl-
chinolin (4e)

5,75 g (15 mMol) 6-Amino-5.8-dimethoxy-2.4-dihexyl-chinolin (3e)
sowie 6,94 g (30 mMol) 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxy-pentan und

100 mg Ammoniumchlorid wurden im weiten Reagenzglas im Ölbad rasch auf 155° erhitzt. Das Gemisch begann heftig zu schäumen. Es wurde 10 Min. bei dieser Temperatur gehalten und dann kurz auf 190° erhitzt und wieder auf Zimmertemperatur abgekühlt. Man nahm die braune, glasige Masse in 200 ml Methanol auf, und nach Zusatz von 70 mg Platinoxid wurde in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at. hydriert. Nach 14 Stdn. Hydrierdauer wurde über Celite abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde im siedenden Wasserbad 10 Min. lang mit 30 ml 5n Salzsäure behandelt. Nach dem Abkühlen versetzte man unter Kühlung mit konz. Ammoniaklösung bis pH 7 und schüttelte den Ansatz dreimal mit je 80 ml Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Cyclohexan aufgenommen und über eine Säule, 8 cm, 3 cm Ø, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan eluiert und das Eluat dünn-schichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Alle sauberen Fraktionen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt 3,65 g (47,5 % d. Th.) klares, hellbraunes Öl. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit R_f 56 .

13,0 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{32}H_{55}N_3O_2$ (513,82) 1. Umschlagspunkt: 0,511 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber. : Äquiv.-Gew. 256,9

Gef. : Äquiv.-Gew. 255,0

2. Umschlagspunkt: 0,782 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber. : Äquiv.-Gew. 171,3

Gef. : Äquiv.-Gew. 169,0

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy-2, 4-dinonyl-chinolin (4f)

10 g (22 mMol) 6-Amino-5, 8-dimethoxy-2, 4-dinonyl-chinolin (Rohprodukt) (3f) sowie 10 g (44 mMol) 1-Diäthylamino-4, 4-diäthoxypentan und 200 mg Ammoniumchlorid wurden im weiten Reagenzglas im Paraffinbad rasch auf 155° erhitzt. Das Gemisch begann heftig zu schäumen und wurde unter Rühren mit einem Thermometer 20 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Dann wurde noch kurz auf 180° erhitzt und anschließend auf Zimmertemperatur abgekühlt. Die zähe, glasige Masse wurde in 200 ml Methanol aufgenommen und nach Zusatz von 80 mg Platinoxid als Katalysator bei 5 at. und 20° in einer Parr-Hydrierapparatur hydriert. Nach 6 Stdn. Hydrierdauer wurde der Ansatz über Celite abgesaugt und das blaugrün fluoreszierende Filtrat i. Vak. eingedampft.

Das zurückbleibende Öl wurde mit 50 ml 5n Salzsäure versetzt und 10 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt und nach erneutem Abkühlen im Eisbad vorsichtig mit konz. Ammoniaklösung bis pH 7 versetzt. Der Ansatz wurde dreimal mit je 70 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chlorophormphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das erhaltene Öl wurde in 100 ml Cyclohexan aufgenommen und über eine Säule, 10 cm, 2,5 cm Ø, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan eluiert und das Eluat in Fraktionen von je etwa 30 ml aufgefangen. Alle dünnschichtchromatographisch reinen Fraktionen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 4,2 g (32 % d. Th.) hellbraunes Öl. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein Fleck mit hRf 61.

15,0 mg Substanz: 0,497 ml 0,1 n HClO₄

C ₃₆ H ₆₇ N ₃ O ₂ (597,98)	Ber. : Äquiv.-Gew.	299,0
	Gef. : Äquiv.-Gew.	302,0

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-3-äthyl-chinolin (4 g)

4,5 g (17,3 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-3-äthyl-chinolin (3g) sowie 8 g (3,46 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 150 mg Ammoniumchlorid wurden im weiten Reagenzglas im Ölbad rasch auf 155° erhitzt. Das Gemisch begann heftig zu schäumen. Unter Rühren mit einem Thermometer wurde der Ansatz 10 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Man erhitzte dann kurz auf 180° und ließ abkühlen. Dann wurde die braune, glasige Masse in 30 ml Diglyme aufgenommen und in einem 100 ml Erlenmeyer-Kolben mit einer Suspension von 3 g (79 mMol) Natriumborhydrid in 60 ml Diglyme versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Anschließend wurde die Suspension vorsichtig mit 2n Salzsäure angesäuert. Man erhielt eine tiefrote Lösung, die noch mit 30 ml 5n Salzsäure versetzt und dann 10 Stdn. gerührt wurde. Dann wurde vorsichtig mit konz. Ammoniaklösung auf pH 8 gebracht und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde in 100 ml Cyclohexan aufgenommen und über eine Säule, 10 cm, 2,5 cm Ø, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan eluiert und das Eluat in kleinen Fraktionen aufgefangen. Die Fraktionen, die dünnschichtchromatographisch nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt 3,9 g (56 % d. Th.) zähes, hellbraunes Öl. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit R_f 31 .

18,8 mg Substanz:	0,919 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$ (401,60)	Ber. : Äquiv.-Gew. 200,8
	Gef. : Äquiv.-Gew. 204,5

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2.3.4-triäthyl-chinolin (4h)

2,6 g (9,15 mMol) 6-Amino-5.8-dimethoxy-2.3.4-triäthyl-chinolin (3h) sowie 4,2 g (18 mMol) 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden im weiten Reagenzglas im Paraffinbad rasch erhitzt. Bei 157° trat heftiges Schäumen auf. Unter Rühren mit einem Thermometer wurde der Ansatz 15 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Dann wurde noch kurz auf 190° erhitzt. Nach dem Erkalten nahm man die braune, glasige Masse in 25 ml Diglyme auf und versetzte in einem 100 ml Erlenmeyer-Kolben unter Rühren auf einem Magnetrührer mit einer Suspension von 1 g (27 mMol) Natriumborhydrid in 25 ml Diglyme. Der Ansatz wurde 24 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der helle Rückstand wurde vorsichtig mit 20 ml 5n Salzsäure versetzt und eine Stde. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit konz. Ammoniak auf pH 7 gebracht und dreimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde mit 40 ml Cyclohexan versetzt. Nach mehrstündigem Stehen wurde vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat über eine Säule, 8'cm, 2 cm Ø, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan eluiert und die Eluat-Fractionen dünnschicht-chromatographisch auf Reinheit geprüft. Diejenigen Fractionen, die nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt 2,35 g (57 % d. Th.) zähes, braungrünes Öl. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit hRf 51.

17,85 mg Substanz:

0,815 ml 0,1 n HClO₄

C₂₆H₄₃N₃O₂ (429,65)

Ber.: Äquiv.-Gew. 214,8

Gef.: Äquiv.-Gew. 219,0

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2,4-distyryl-chinolin (4i)

10 g (24,5 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-distyryl-chinolin (3i) sowie 20 g (87 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 400 mg Ammoniumchlorid wurden im weiten Reagenzglas im Paraffinbad rasch auf 180° erhitzt. Das Gemisch begann heftig zu schäumen. Unter Rühren mit einem Thermometer wurde 10 Min. bei dieser Temperatur gehalten und dann kurz auf 210° erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde die braune, glasige Masse in 50 ml Diglyme aufgenommen und mit einer Suspension von 4 g (0,1 Mol) Natriumborhydrid in 80 ml Diglyme versetzt. Es wurde 24 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde vorsichtig mit 100 ml konz. Salzsäure versetzt und eine Stde. bei 60° gerührt. Dann wurde mit 100 ml Wasser verdünnt, mit konz. Ammoniaklösung auf pH 7 gebracht und dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein braunes Öl zurück, das in 70 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule aus 100 g Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert wurde. Es wurde mit Benzol eluiert. Das Eluat war dünnschichtchromatographisch einheitlich und wurde i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. über Phosphor-pentoxid getrocknet. Man erhielt 3,3 g (24,5 % d. Th.) dunkelrotes Öl. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 68, der im UV-Licht orangefarben fluoreszierte.

17,3 mg Substanz:

0,643 ml 0,1 n HClO₄

C₃₆H₄₃N₃O₂ (549,76)

Ber.: Äquiv.-Gew. 274,8

Gef.: Äquiv.-Gew. 269,5

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino) 5.8-dimethoxy-2.4-
diphenäthyl-chinolin (4k)

600 mg Kuhn-Katalysator wurden in 50 ml Methanol suspendiert und in einer Hydrierente bis zur Schwarzfärbung hydriert. 2,5 g (4,55 mMol) 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2.4-distyryl-chinolin (4i) wurden in 100 ml Methanol gelöst und die Lösung der Katalysatorsuspension zugesetzt. Es wurde hydriert, bis die theoretische Wasserstoffmenge aufgenommen war. Die Lösung wurde zur Entfernung des Katalysators durch eine 2 cm Schicht von Celite gesaugt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde in 30 ml Cyclohexan aufgenommen und über eine Säule, 6 cm, 1,5 cm Ø, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Nach Eindampfen des Eluates i. Vak. wurden 1,7 g (68 % d. Th.) eines hellbraunen, zähen Öles erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit R_f 75.

13,6 mg Substanz (in Essigsäureanhydrid) : 0,496 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_2$ (553,80)

Ber.: Äquiv.-Gew. 276,9

Gef.: Äquiv.-Gew. 273,0

1.2. Chinolindicarbonsäure-(2.4)-derivate

5.8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-(2.4) (6a)

19,65 g (0,05 Mol) 5.8-Dimethoxy-2.4-distyryl-chinolin ⁶⁹⁾ (1i) wurden in einer Mischung aus 200 ml Pyridin und 200 ml Wasser suspendiert und im Eisbad auf 0° gekühlt. Zu dieser Suspension gab man unter kräftigem Rühren auf einem Magnetrührer 45 g (0,28 Mol) feingepulvertes Kaliumpermanganat während 40 Min. portionsweise hinzu. Die Zugabe erfolgte derart, daß die Temperatur nicht über + 10° stieg. Anschließend wurde noch 5 Stdn. weitergerührt und dann vom ausgefallenen Mangan(IV)-oxid abfiltriert. Das violett ablaufende Filtrat wurde 5 Min. zum Sieden erhitzt und dann erneut filtriert. Man erhielt nunmehr ein gelbes Filtrat. Die gesammelten Mangan(IV)-oxid - Niederschläge wurden fünfmal mit je 250 ml Wasser ausgekocht und die vereinigten Filtrate i. Vak. auf etwa 150 ml eingeeengt. Durch Zugabe von 2n Salzsäure wurden sie auf pH 3 eingestellt. Dabei fiel ein dicker gelber Niederschlag aus, der abfiltriert und bei 150° im Trockenschrank getrocknet wurde. Das Filtrat wurde durch weitere Salzsäurezugabe auf Vollständigkeit der Fällung geprüft. Der getrocknete Niederschlag wurde im Mörtel fein zerrieben und zur Entfernung mitausgefallener Benzoesäure zweimal mit je 250 ml Äther digeriert. Nach erneutem Abnutschen und Trocknen erhielt man ein gelbes Pulver, welches aus Wasser umkristallisiert wurde. Man erhielt 16,0 g Kristallpulver (Rohprodukt).

Wie sich am Schmelzverhalten und an den Titrationskurven mit zwei Wendepunkten zeigte, enthielt das Produkt noch etwas Natriumsalz. Eine reine Säure erhielt man, indem man eine Probe des Rohproduktes in Eisessig löste und dann einige Tropfen konz. Salzsäure hinzufügte. Es fiel ein violettes, kristallines Hydrochlorid aus, welches abgenutscht und mit Aceton

gewaschen wurde. Dann wurde es mit wenig Wasser versetzt, wobei sofort Hydrolyse auftrat und die reine Säure ausfiel, welche abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Man erhielt ein gelbes Kristallpulver vom Schmp. 204° (Zers.).

31,0 mg Substanz (in Acetanhydrid): 1,108 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_6$ (277,24)

Ber.: Äquiv.-Gew. 277,2

Gef.: Äquiv.-Gew. 280,0

Reduktionsversuche

Wie bei (6c) beschrieben gelang es auch hier nicht, die Verbindung durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in die entsprechende Hydroxymethylverbindung zu überführen.

5,8-Dimethoxy-chinolin-dicarbonsäure-(2,4)-dichlorid (6b)

10 g (36 mMol) 5,8-Dimethoxy-chinolin-dicarbonsäure-(2,4) , (6a) - Rohprodukt, wurden mit 80 ml Thionylchlorid versetzt und 20 Min. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde i. Vak. eingedampft und der rote Rückstand unter Zusatz von Aktivkohle aus Ligroin umkristallisiert. Das ausgefallene Pulver wurde bei 50° getrocknet. Man erhielt 5,6 g (49,5 % d. Th.) leuchtend rotes Pulver vom Schmp. $123-127^{\circ}\text{C}$.

Reduktionsversuche

Es gelang nicht, diese Verbindung durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran oder Äther bzw. mit Natriumborhydrid in Wasser, Methanol oder Diglyme in die entsprechende 2,4-Dihydroxymethyl-Verbindung zu überführen.

5,8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-(2,4)-dimethylester (6c)

a) Darstellung durch Veresterung der Dicarbonsäure (6a) :

In einem 100 ml Rundkolben wurden zu einer Suspension von 2,8 g (10 mMol) 5,8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-(2,4) (6a) in 50 ml absol. Methanol vorsichtig 2,45 g (21 mMol) Chlorsulfonsäure hinzugesetzt. Der Ansatz wurde 4 Stdn. am Rückfluß gekocht und auf 250 ml fein zerstoßenes Eis gegossen und mit 2n Natriumhydrogencarbonatlösung bis pH 8 versetzt. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und noch feucht unter Zusatz von Aktivkohle aus 15 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt 1,1 g (35 % d.Th.) orangefarbene Kristalle vom Schmp. 162-164°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelb fluoreszierender Fleck mit R_f 47.

b) Darstellung aus dem Säurechlorid (6b) :

5 g (16 mMol) 5,8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-(2,4)-dichlorid (6b) wurden in 30 ml absolutem Methanol gelöst und 1/2 Stde. am Rückfluß gekocht. Die gelbe Lösung wurde i. Vak. auf etwa 10 ml eingedunstet und dann auf fein zerstoßenes Eis gegossen und mit 2n Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis pH 7 versetzt. Der Ansatz wurde dreimal mit je 30 ml Benzol ausgeschüttelt und nach Trocknen der Benzolphasen über Natriumsulfat und Eindampfen i. Vak. erhielt man ein gelbes Öl, welches bald kristallisierte. Nach Umkristallisation des Produktes aus Methanol erhielt man 3,25 g (67 % d.Th.) orangefarbene Kristalle vom Schmp. 162-164°.

24,4 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,782 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ (305,29)

Ber. : Äquiv.-Gew. 305,3

Gef. : Äquiv.-Gew. 308

Erfolglose Reduktionsversuche von 5,8-Dimethoxy-chinolindicarbonsäure-
(2,4)-dimethylester (6c) zu 5,8-Dimethoxy-2,4-dihydroxymethylchinolin

3,05 g (0,01 Mol) 5,8-Dimethoxy-chinolin-dicarbonsäure-(2,4)-dimethylester (6c) wurden in 50 ml trockenem Äther suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rühren während 15 Min. in eine Suspension von 1,52 g (0,04 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml trockenem Äther getropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde 2 Stdn. am Rückfluß gekocht.

Nach dieser Zeit war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Es zeigte sich ein blau fluoreszierender Fleck mit R_f 48 . Der Ansatz wurde nach dem Erkalten mit 5 ml Wasser versetzt und über eine 1 cm hohe Schicht Celite abgesaugt. Der Rückstand wurde noch viermal mit je 100 ml Äther ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Innerhalb weniger Minuten färbte sich die farblose Lösung tiefviolett. Im DC traten 3 neue gelbe Flecken mit R_f 53, 55, 58 auf. Nach einiger Zeit war der zuerst beobachtete, blau fluoreszierende Fleck vollständig verschwunden. Nach dem Eindampfen i. Vak. erhielt man ein braunes Öl, welches nicht kristallisierte. Es gelang nicht, die gewünschte Substanz zu isolieren.

Bei anderen Versuchen wurde die Aufarbeitung des Ansatzes unter Stickstoff vorgenommen oder versucht, die Hydroxymethylverbindung durch Zusatz von Essigsäureanhydrid und Pyridin sofort in die entsprechende Acetoxymethylverbindung zu überführen. Auch diese Versuche führten nicht zu dem gewünschten Ergebnis.

Auch die Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel blieben ebenso ohne Erfolg wie das Arbeiten bei -20° .

5,8-Dimethoxy-chinolin-dicarbonsäure-(2,4)-diäthylester (6d)

8 g (25,4 mMol) 5,8-Dimethoxy-chinolin-dicarbonsäure-(2,4)-dichlorid (6b) wurden in 50 ml absol. Alkohol gelöst und 30 Min. am Rückfluß gekocht. Die gelbe Lösung wurde dann i. Vak. auf etwa 10 ml eingengt, auf fein zerstoßenes Eis gegossen und mit 2n Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis pH 7 versetzt. Der Ansatz wurde dreimal mit je 50 ml Benzol extrahiert und die vereinigten Benzolphasen nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingedampft. Es blieb ein gelbes Öl zurück, welches nach einigen Stdn. kristallisierte. Das Produkt wurde anschließend unter Zusatz von Aktivkohle aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 4,8 g (57 % d. Th.) orangefarbene Kristalle vom Schmp. 115-116°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein orange fluoreszierender Fleck mit hRf 50.

15,1 mg Substanz:	0,450 ml 0,1 n HClO ₄
C ₁₇ H ₁₉ O ₆ N (333,35)	Ber. : Äquiv.-Gew. 333,3
	Gef. : Äquiv.-Gew. 336,0

Reduktionsversuche

Wie beim Methylester (6c) beschrieben, gelang auch hier nicht die Reduktion des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid zur 2,4-Dihydroxymethyl-Verbindung.

2. Chinolin-Verbindungen mit verschiedenen
Substituenten in 2- und 4-Stellung

2.1. 2.4-Dialkyl-chinoline

5.8-Dimethoxy-4-methyl-2-cyan-chinolin (7c)

69)

25 g (0,105 Mol) 2-Chlor-5.8-dimethoxy-4-methyl-chinolin (7b),
20 g (0,223 Mol) Kupfer(I)-cyanid und 100 ml bei 202° siedendes N-Methyl-pyrrolidon-(2) wurden in einem 250 ml Rundkolben mit aufgesetztem Dimroth-Kühler innerhalb 5 Min. zum Sieden erhitzt und dann 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit war zwar im DC noch Ausgangsprodukt zu erkennen, aber es wurde nicht weiter erhitzt, da sonst dunkle Nebenprodukte entstanden, die schwer abzutrennen waren. Der noch heiße Ansatz wurde vorsichtig in eine Lösung von 50 g (1 Mol) Natriumcyanid in 250 ml Wasser eingegossen und eine Stde. auf dem Magnetrührer gerührt zur Zerstörung des Chinolin-Kupferkomplexes. Der bräunliche Niederschlag wurde abgenutscht, mehrfach mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dann wurde er in einer Mischung aus 70 ml Chloroform und 70 ml Benzol gelöst und über eine Säule mit Aluminiumoxid "neutral" (200 g) chromatographiert. Eluiert wurde mit einer Mischung aus gleichen Teilen Chloroform und Benzol. Das Eluat zeigte im DC neben dem Endprodukt noch etwas Ausgangsprodukt. Es wurde i. Vak. eingedampft und man erhielt gelbe Kristalle, die aus Eisessig umkristallisiert wurden. Nach Umkristallisation aus Eisessig erhielt man 13 g (54,2 % d. Th.) leuchtend gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 198-200°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelb fluoreszierender Fleck mit hRf 49 .

29,9 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 1,320 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	(228,26)	Ber. : Äquiv.-Gew.	228,3
		Gef. : Äquiv.-Gew.	226,0

5,8-Dimethoxy-4-methyl-2-nonanoyl-chinolin (7d)

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Rührer wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 610 mg (0,025 Mol) Magnesiumspäne in 5 ml trockenem Äther suspendiert. Zugetropft wurden 5 Tropfen n-Octylbromid. Erst nachdem die Reaktion angesprungen war, wurde der Rest von 4,82 g (25 mMol) n-Octylbromid in 10 ml trockenem Äther unter Rühren zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch eine Stde. bei Zimmertemperatur weitergerührt.

In einem zweiten 100 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Rührer wurden 2,3 g (10 mMol) 5,8-Dimethoxy-4-methyl-2-cyanchinolin (7c) in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Rühren wurde bei Zimmertemperatur während einer halben Stde. das oben beschriebene Grignard-Reagenz zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 30 Min. weitergerührt und anschließend mit 50 ml gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach weiteren 45 Min. Rühren wurde die wäßrige Phase abgetrennt und noch dreimal mit je 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein braunes Öl zurück, das nach einigen Stdn. im Kühlschrank zu kristallisieren begann. Man erhielt 2,2 g (64,2 % d.Th.) eines gelben, fein kristallinen Pulvers vom Schmp. 76-79°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelb fluoreszierender Fleck mit hRf 66.

11,8 mg Substanz: 0,346 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3$	(343,47)	Ber. : Äquiv.-Gew.	343,5
		Gef. : Äquiv.-Gew.	342,0

5,8-Dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin (7e)

In einem 250 ml Rundkolben mit aufgesetztem Kühler wurde eine Mischung aus 5 g (14,5 mMol) 5,8-Dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin (7d), 50 ml Methanol und 25 ml (0,4 Mol) 80-proz. Hydrazinhydratlösung eine Stde. am Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Eine Lösung von 20 g Kaliumhydroxid in 120 ml Äthylenglykol wurde zu dem Ansatz gegeben und der Rundkolben mit einem Destillationsaufsatz und einem absteigenden Kühler versehen. Es wurde solange bei Normaldruck Methanol und überschüssige Hydrazinhydratlösung abdestilliert, bis die Innentemperatur im Kolben auf 195° angestiegen war. Der Kolben wurde wieder mit einem Rückflußkühler versehen und der Ansatz 4 Stdn. am Rückfluß gekocht. Dann wurde auf fein zerstoßenes Eis gegossen. Es fiel ein hellgrüner Niederschlag aus, der abgutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Zur weiteren Reinigung löste man in 50 ml Cyclohexan und chromatographierte über eine Säule, 8 cm, 2 cm Ø, mit Aluminiumoxid "neutral". Es wurde mit Cyclohexan eluiert. Die Fraktionen, die dünnschichtchromatographisch nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. getrocknet. Man erhielt 3,0 g (64 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 71-74°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_f 61 .

12,75 mg Substanz:

0,393 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ (329,50)

Ber. : Äquiv.-Gew. 329,5

Gef. : Äquiv.-Gew. 324

6-Nitro-5,8-dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin (8a)

2 ml (48 mMol) wasserfreie Salpetersäure der Dichte 1,52 wurden unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad so langsam in 10 ml Essigsäureanhydrid eingetragen, daß die Temperatur dabei nicht über -5° stieg. Diese Mischung wurde unter Rühren so zu der Lösung von 3 g (9,1 mMol) 5,8-Dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin (7e) in 14 ml Essigsäureanhydrid getropft, daß die Reaktionstemperatur 40° nicht erreichte. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 2 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Der Ansatz wurde auf fein zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 5 versetzt. Der ausgefallene, gelbe Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dann wurde in 40 ml Cyclohexan aufgenommen und über eine Säule, 8 cm, 2 cm $\varnothing$, mit Aluminiumoxid "basisch" chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan eluiert und das Eluat in Fraktionen von je 30 ml aufgefangen. Diejenigen, die dünnschichtchromatographisch nur Endprodukt enthielten, wurden i. Vak. eingedampft. Man erhielt 2,2 g (73 % d. Th.) gelbes Kristallpulver vom Schmp. $63-65^{\circ}$, das im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel 2 einen gelben Fleck mit R_f 74 zeigte.

12,2 mg Substanz:	0,323 ml 0,1 n HClO_4	
$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (374,49)	Ber. : Äquiv.-Gew.	374,5
	Gef. : Äquiv.-Gew.	377,0

6-Amino-5,8-dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin (8b)

2 g (5,35 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin (8a) wurden in 80 ml Aceton gelöst und nach Zusatz einer Spatelspitze Raney-Nickel als Katalysator in einer Hydrierente bei Normaldruck hy-

driert. Nach etwa 2 Stdn. war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen und der Ansatz wurde über Celite abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein braunes Öl zurück, welches ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurde. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit R_f 51.

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin (8c)

3,5 g (10 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-4-methyl-2-nonyl-chinolin (8b) (Rohprodukt), 5,1 g (20 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxypentan und 200 mg Ammoniumchlorid wurden im weiten Reagenzglas im Paraffinbad rasch auf 155° erhitzt. Das Gemisch begann heftig zu schäumen. Unter Rühren mit einem Thermometer wurde der Ansatz 10 Min. bei dieser Temperatur gehalten und darauf kurz auf 190° erhitzt. Man ließ wieder auf Zimmertemperatur abkühlen und nahm die braune, glasige Masse in 30 ml Diglyme auf und versetzte in einem 100 ml Erlenmeyerkölbchen mit einer Suspension von 2 g (53 mMol) Natriumborhydrid in 40 ml Diglyme. Der Ansatz wurde übers Wochenende bei Zimmertemperatur auf einem Magnetrührer gerührt und dann i. Vak. eingedampft. Es blieb ein helles Pulver zurück, das vorsichtig in 30 ml 5n Salzsäure gelöst wurde. Die klare, tiefrote Lösung wurde 10 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt und dann nochmals 5 Stdn. gerührt. Unter Eis-Kühlung wurde mit konz. Ammoniaklösung bis pH 7 versetzt und dreimal mit je 80 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der Chloroformphasen über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand nochmals in 20 ml 5n Salzsäure aufgenommen und mit 2n Natronlauge stark alkalisch gemacht. Es wurde dreimal mit je 100 ml Cyclohexan ausgeschüttelt und die organische Phase nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. auf 50 ml eingengt und über eine Säule, 10 cm, 2,5 cm ϕ , mit Alu-

miniumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan erschöpfend eluiert und das Eluat in Fraktionen von etwa 50 ml aufgefangen. Alle Fraktionen, die im DC nur Endprodukt erkennen ließen, wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt 1,4 g (28,9 % d. Th.) gelbes Öl. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blaugrün fluoreszierender Fleck mit R_f 67.

18,6 mg Substanz (in Acetonitril):

1. Umschlagspunkt: 0,370 ml 0,1n HClO_4

Ber.: Äquiv.-Gew. 485,7

Gef.: Äquiv.-Gew. 501,0

$\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_2$ (485,72)

2. Umschlagspunkt: 0,754 ml 0,1n HClO_4

Ber.: Äquiv.-Gew. 242,9

Gef.: Äquiv.-Gew. 246,4

2.2. 4 - Methyl-chinolincarbonsäure-(2)- und daraus
hergestellte Verbindungen

5,8-Dimethoxy-4-methyl-chinolincarbonsäure-(2) (7f)

20 g (71 mMol) 5,8-Dimethoxy-4-methyl-2-cyan-chinolin (7c) wurden in einem 250 ml Rundkolben mit aufgesetztem Dimroth-Kühler 3 Stdn. mit 150 ml konz. Salzsäure unter Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit war

im DC kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen und die tief rot gefärbte Lösung wurde auf 1 kg fein zerstoßenes Eis gegeben und mit 5 n Ammoniaklösung bis pH 4 versetzt. Es fiel ein grüner Niederschlag aus, der abfiltriert und unter Zusatz von Aktivkohle aus Wasser umkristallisiert wurde. Man erhielt 17 g (78,5 % d. Th.) hellgrüne Kristalle vom Schmp. 182 - 184° (Zers.).

14,6 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,479 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (247, 27)

Ber. : Äquiv.-Gew. 247,3

Gef. : Äquiv.-Gew. 246

5,8-Dimethoxy-4-methyl-chinolincarbonsäure-(2)-methylester (7g)

10 g (0,04 Mol) 5,8-Dimethoxy-4-methyl-chinolincarbonsäure-(2) (7f) (Rohprodukt) wurden in einer Mischung aus 100 ml Methanol und 10 ml Wasser suspendiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer mit soviel ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt, bis bei weiterer Zugabe keine Stickstoffentwicklung mehr zu beobachten war. Danach wurde noch drei Stdn. weitergerührt und anschließend filtriert. Nach dem Eindampfen des Filtrates i. Vak. erhielt man ein hellbraunes Pulver, welches in Benzol aufgenommen und über eine Säule mit Aluminiumoxid "neutral", 15 cm, 3 cm ϕ , chromatographiert wurde. Es wurde mit Benzol eluiert und das Eluat dünnstschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Nach dem Eindampfen i. Vak. erhielt man 4,8 g (46 % d. Th. bezogen auf das eingesetzte Rohprodukt) gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 152-154° C. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelb fluoreszierender Fleck mit hRf 50 .

12,5 mg Substanz: 0,477 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (261,38)

Ber. : Äquiv.-Gew. 261,4

Gef. : Äquiv.-Gew. 262,0

5.8-Dimethoxy-4-methyl-chinolincarbonsäure-(2)-äthylester (7h)

4,95 g (20 mMol) 5.8-Dimethoxy-4-methyl-chinolincarbonsäure-(2) (7f) wurden mit 2,5 ml konz. Schwefelsäure und 30 ml absol. Alkohol 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde i. Vak. auf die Hälfte des Volumens eingeeengt und der Ansatz auf fein zerstoßenes Eis gegossen und vorsichtig mit 2n Ammoniak bis pH 7 versetzt. Dabei fiel ein Niederschlag aus, der abgenutscht und getrocknet wurde. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt in Benzol gelöst und über eine Säule mit Aluminiumoxid "neutral", 10 cm, 2,5 cm ϕ , chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert. Nach Eindampfen des Eluates i. Vak. erhielt man 2,8 g (51 % d.Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 100-101⁰, die im DC mit dem Fließmittel 2 im UV-Licht einen gelb fluoreszierenden Fleck mit hRf 52 zeigten.

15,4 mg Substanz:

0,565 ml 0,1 n HClO₄

C₁₅H₁₇NO₄ (275,31)

Ber.: Äquiv.-Gew. 275,3

Gef.: Äquiv.-Gew. 274,0

5.8-Dimethoxy-4-methyl-2-acetoxymethyl-chinolin (7i)

2,6 g (10 mMol) 5.8-Dimethoxy-4-methyl-chinolincarbonsäure-(2)-methylester (7g) wurden unter Feuchtigkeitsausschluß zu einer Suspension von 800 mg (mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml trockenem Äther gegeben und über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wurden tropfenweise 3 ml Wasser hinzugefügt und noch 1/2 Stde. weitergerührt. Es wurde über eine 1 cm hohe Schicht von Celite abgesaugt und der Rückstand dreimal mit je 100 ml Benzol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein helles Öl in einer Ausbeute von 1,7 g zurück. Eine kleine Probe des ursprünglich hellen Öles zeigte am nächsten Tag eine tief vio-

lette Farbe.

Die Hauptmenge des Öles wurde mit 2 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Pyridin 1 Stde. am Rückfluß gekocht. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen und mit 2n Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis pH 7 versetzt und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft, wobei zur vollständigen Entfernung der Pyridinreste noch 1/2 Stde. bei 100° Badtemperatur am Rotavapor belassen wurde. Das zurückbleibende Öl wurde in 10 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule mit Aluminiumoxid "neutral", 6 cm, 1 cm Ø, chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert und das Eluat dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Alle einheitlichen Fraktionen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt ein gelbes Öl, welches bald kristallisierte. Die Ausbeute betrug 1 g (36 % d.Th.) hellgelbe Kristalle vom Fp. 100-102°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_f 65.

23,1 mg Substanz:

0,845 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (275,31)

Ber.: Äquiv.-Gew. 275,3

Gef.: Äquiv.-Gew. 274,0

2.3. 2-Methyl- und 2-Phenyl-chinolincarbonsäure-
(4)- und daraus hergestellte Verbindungen

2'.5'-Dimethoxy-malonsäuremonoanilid (10)

In einem 500 ml Rundkolben mit aufgesetztem Claisen-Destillationsaufsatz und absteigendem Kühler wurden 30,6 g (0,2 Mol) 2.5-Dimethoxy-anilin und 100 g (0,625 Mol) Malonsäurediäthylester im Ölbad auf 150° erhitzt. Es wurde solange bei dieser Temperatur gehalten, bis kein Alkohol mehr in einen als Auffanggefäß dienenden Meßzylinder mehr übergang und mindestens die theoretische Menge Alkohol von 9,2 g (0,2 Mol) abgeschieden war. Es wurde kurz auf 200° erhitzt und dann in einer anschließenden Vakuumdestillation der überschüssige Malonester bei 13 Torr Wasserstrahlvakuum und 86-88° abdestilliert. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde in 300 ml auf etwa 80° erwärmte 1 n Natronlauge eingetragen und unter Rühren 10 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt und danach noch 1 Stde. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Der Ansatz wurde filtriert und der Filterrückstand, welcher größtenteils aus dem entsprechenden Malonsäuredianilid bestand, wurde verworfen. Das Filtrat wurde vorsichtig mit 40 ml konz. Salzsäure versetzt. Es fiel ein grauer Niederschlag aus, der abfiltriert, mit Wasser gut gewaschen und bei 80° getrocknet wurde. Man erhielt 31 g (65 % d.Th.) weißes Pulver vom Schmp. 135 - 137°. Eine Probe wurde aus Eisessig umkristallisiert, man erhielt farblose Nadeln vom Schmp. 143-145° (Zers.).

$C_{11}H_{13}NO_5$ (239,23)

Ber.: N 5,85 %

Gef.: N 5,46 %

2,4-Dihydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin (11)

In einem 200 ml weithalsigen Erlenmeyerkolben wurden auf einem Magnetrührer 100 ml käufliche Polyphosphorsäure der Fa. Riedel-de Haen auf 80° erwärmt. Unter Rühren wurden 20 g (84 mMol) 2',5'-Dimethoxy-mabnsäuremonoanilid (10) hinzugegeben. Es erfolgte ein sprunghafter Temperaturanstieg. Die Mischung wurde dann 1 Stde. lang bei 135° gehalten. Man ließ die dunkelbraune Lösung auf 80° abkühlen und versetzte vorsichtig mit 40 ml Wasser. Nach dem völligen Erkalten wurde der Ansatz auf eine Mischung aus 400 g feinzerstoßenem Eis und 80 ml konz. Ammoniaklösung gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und unter Zusatz von 4 g Aktivkohle aus 1 Liter kochendem Wasser umkristallisiert. Man erhielt farblose, verfilzte Nadelchen, die nach dem Trocknen bei 110° einen Schmp. von 188-190° zeigten. Die Ausbeute betrug 17 g (92 % d.Th.). Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 44 .

Eine Probe zeigte nach Umkristallisation aus Eisessig einen Schmp. von 191-194°.

22,3 mg Substanz:	1,040 ml 0,1 n HClO ₄	
C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ (221,22)	Ber. : Äquiv.-Gew.	221,2
	Gef. : Äquiv.-Gew.	219,0

3-Nitroso-2,4-dihydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin (12)

Zu einer Lösung von 5,0 g (23 mMol) 2,4-Dihydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin (11) in 25 ml 5n Salzsäure wurden nach Zusatz von etwa 20 g Eis im Eisbad unter Rühren eine Lösung von 2 g (29 mMol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch

1 Stde. weitergerührt und dann der ausgefallene tiefrote Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 50 ml 2n Natronlauge gelöst. Nach Filtrieren der Lösung wurde mit 10 ml Eisessig versetzt. Es fiel wieder ein tiefroter Niederschlag aus, der abgenutscht, mit kaltem Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet wurde. Man erhielt dunkelrote Kristallwürfel vom Schmp. $219 - 221^{\circ}$ (Zers.) in einer Ausbeute von 5,25 g (94 % d.Th.). Eine unter Zusatz von Aktivkohle aus kochendem Eisessig umgelöste Probe schmolz um 201° und hatte sich teilweise zersetzt.

$C_{11}H_{10}N_2O_5$	(250, 22)	Ber.:	N	11, 20 %
		Gef.:	N	10, 46 %

4.7-Dimethoxy-isatin (13)

In einem 500 ml Rundkolben wurden 5 g (19,5 mMol) 3-Nitroso-2,4-dihydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin (12) in 105 ml Wasser suspendiert und nach Zusatz von 45 ml konz. Schwefelsäure 1 Stde. am Rückfluß gekocht. Dabei wurde Gasentwicklung und starkes Schäumen des Gemisches beobachtet. Man ließ den Ansatz auf 50° abkühlen und extrahierte dann 10 Stdn. lang mit 300 ml Chloroform in einem Flüssig-flüssig-Extraktor. Nach Trocknen der Chloroformlösung über Natriumsulfat wurde i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der braunrote Rückstand wurde in etwa 70 ml Eisessig heiß gelöst. Nach dem Erkalten erhielt man dunkelrote Kristallwürfel, die abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet wurden in einer Ausbeute von 3,7 g (90 % d.Th.) und vom Schmp. $255 - 256^{\circ}$. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich ein roter Fleck mit R_f 66 .

$C_{10}H_9NO_4$	(207, 29)	Ber.:	N	6, 76 %
		Gef.:	N	6, 83 %

5.8-Dimethoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-(4) (14a)

a) Darstellung aus 4,7-Dimethoxy-isatin (13) :

2,07 g (10 mMol) 4,7-Dimethoxy-isatin (13) wurden in 10 ml 33-proz. Natronlauge gelöst und nach Zusatz von 5 ml Aceton 15 Std. am Rückfluß gekocht. Zur Entfernung des überschüssigen Acetons wurde noch 10 Min. ohne Kühler erhitzt und dann mit 20 ml Wasser versetzt. Durch tropfenweise Zugabe von 2n Schwefelsäure wurde der Ansatz auf pH 3 gebracht. Es fiel ein dicker, gelber Niederschlag aus, der abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet wurde. Man erhielt 2,2 g (92 % d. Th.) gelbes Pulver vom Schmp. 242-244°, welches ohne weitere Reinigung zum Methylester weiterverarbeitet wurde. Eine Probe wurde unter Zusatz von etwas Aktivkohle aus 2n Essigsäure umkristallisiert. Man erhielt gelbe, lange Kristallnadeln, die beim Trocknen bei 120° zu einem hellgelben Pulver verwitterten und darauf einen Schmp. von 252 - 254° (Zers.) zeigten.

15,1 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,615 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ (247,26)	Ber. : Äquiv.-Gew.	247,3
	Gef. : Äquiv.-Gew.	246

b) Darstellung aus 2,5-Dimethoxy-anilin:

7,15 g (0,05 Mol) 2,5-Dimethoxy-anilin, 4,4 g (0,05 Mol) Brenztraubensäure und 2,2 g (0,05 Mol) Acetaldehyd wurden mit 100 ml absol. Alkohol versetzt und 4 Std. am Rückfluß gekocht. Der Ansatz wurde i. Vak. auf etwa 30 ml eingengt und mit 100 ml Äther und 30 ml Ligroin versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht und getrocknet. Man erhielt 7 g Rohprodukt der Säure (14a), welches nach Überführung in den Methylester (15a) identifiziert wurde. Hierbei zeigte

sich, daß das Rohprodukt noch ein Nebenprodukt enthielt.

Bei anderen Ansätzen wurde des öfteren nur dieses Nebenprodukt erhalten, weshalb die Methode wieder verlassen wurde.

5. 8-Dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4) (14b)

3,5 g (17 mMol) 4,7-Dimethoxy-isatin (13) und 3,8 g (32 mMol) Acetophenon wurden zusammen mit 20 ml Alkohol und 10 ml 33-proz. Kalilauge in einem 100 ml Rundkolben 12 Std. am Rückfluß gekocht. Dann wurde i. Vak. auf etwa 20 ml eingeeengt und mit 100 ml Wasser versetzt. Zur Entfernung neutraler Verunreinigungen wurde viermal mit je 30 ml Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Phasen wurden verworfen und die wäßrige Phase 5 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde unter starkem Rühren auf einem Magnetrührer sehr langsam mit 1n Salzsäure bis pH 3 versetzt. Es fiel ein gelbbrauner Niederschlag aus, der abgenutscht, vorsichtig mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Man erhielt 2,3 g (45,5 % d. Th.) gelbes Pulver vom Schmp. 185° (Zers.), welches ohne weitere Reinigung als Rohprodukt zum Methylester weiterverarbeitet wurde.

Eine Probe wurde unter Zusatz von Aktivkohle aus Wasser umkristallisiert. Man erhielt gelbbraune Kristallnadeln, die bei 120° getrocknet wurden und einen Schmp. von 133-134° (Zers.) zeigten.

13,3 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,423 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₈ H ₁₅ NO ₄	(309,33)	Ber. : Äquiv.-Gew.	309,3
		Gef. : Äquiv.-Gew.	314,0

5.8-Dimethoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-(4)-methylester (15a)

5 g (20,5 mMol) 5.8-Dimethoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-(4) (14a), Rohprodukt, wurden in einer Mischung aus 50 ml Methanol und 5 ml Wasser gelöst und unter Rühren auf einem Magnetrührer bei Zimmertemperatur mit soviel ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis ein weiterer Zusatz keine Stickstoffentwicklung mehr erkennen ließ. Es wurde noch eine Stde. weitergerührt und dann i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der braune Rückstand wurde in 50 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule, 8 cm, 2,5 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert. Nach Eindampfen des Eluates i. Vak. erhielt man 5,1 g (96 % d. Th. bezogen auf das eingesetzte Rohprodukt) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 133-135°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelb fluoreszierender Fleck mit R_f 48 .

18,1 mg Substanz:

0,645 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (261,28)

Ber. : Äquiv.-Gew. 261,3

Gef. : Äquiv.-Gew. 263,0

5.8-Dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4)-methylester (15b)

2 g (6,5 mMol) 5.8-Dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4) (14b), Rohprodukt, wurden in einer Mischung aus 20 ml Methanol und 2 ml Wasser gelöst und unter Rühren auf einem Magnetrührer bei Zimmertemperatur mit soviel ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis weitere Zugabe keine Stickstoffentwicklung mehr erkennen ließ. Es wurde noch eine Stde. weitergerührt, filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde über Nacht i. Vak. getrocknet und in 30 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule, 4 cm, 1,5 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral"

chromatographiert. Es wurde mit Benzol erschöpfend eluiert. Nach Eindampfen des Eluates i. Vak. erhielt man 1,83 g (88,4 % d.Th. bezogen auf das eingesetzte Rohprodukt) hellgelbe Kristallnadelchen vom Schmp. 130-132⁰. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 57, der im UV-Licht gelb fluoreszierte.

11,8 mg Substanz:	0,366 ml 0,1 n HClO ₄
C ₁₉ H ₁₇ NO ₄ (323,35)	Ber.: Äquiv.-Gew. 323,4
	Gef.: Äquiv.-Gew. 323,0

5,8-Dimethoxy-2-methyl-4-hydroxymethyl-chinolin (16a)

2,61 g (10 mMol) 5,8-Dimethoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-(4)-methylester (15a) und 800 mg (21 mMol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 100 ml trockenem Äther suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß 20 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt. Unter Rühren wurden dann tropfenweise 3 ml Wasser zum Ansatz gegeben. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht und viermal mit je 100 ml Benzol ausgekocht. Es wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand, ein grauweißes Pulver, lieferte nach Umkristallisation aus Benzol 950 mg (41 % d.Th.) lange, farblose Kristallnadeln vom Schmp. 142-144⁰. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 29.

Das ätherische Filtrat wurde verworfen, da es kaum Endprodukt enthielt.

20,4 mg Substanz:	0,880 ml 0,1 n HClO ₄
C ₁₃ H ₁₅ NO ₃ (233,27)	Ber.: Äquiv.-Gew. 233,3
	Gef.: Äquiv.-Gew. 232,0

5.8-Dimethoxy-2-methyl-4-acetoxymethyl-chinolin (16b)

0,5 g (2,15 mMol) 5.8-Dimethoxy-2-methyl-4-hydroxymethyl-chinolin (16a) wurden mit 1 ml Essigsäureanhydrid und 0,5 ml Pyridin in einer Quickfit - Mikroapparatur eine Stunde am Rückfluß gekocht. Der Ansatz wurde auf wenig fein zerstoßenes Eis gegossen und mit 2n Natriumhydrogencarbonatlösung bis pH 7 versetzt und dreimal mit je 30 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphasen wurden getrocknet über Natriumsulfat und i. Vak. eingedampft, wobei zur vollständigen Entfernung der Pyridinreste noch 1/2 Stde. bei 100° Badtemperatur am Rotationsverdampfer belassen wurde. Das zurückbleibende Öl wurde in 10 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule mit Aluminiumoxid "neutral", 6 cm, 1 cm ϕ , chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert. Nach Eindampfen des Eluates i. Vak. wurde der Rückstand nochmals aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhielt 200 mg (34 % d.Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 120-123°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_f 65 .

5,55 mg Substanz:	0,194 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (275,31)	Ber. : Äquiv.-Gew. 275,3
	Gef. : Äquiv.-Gew. 284

6-Nitro-5.8-dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4)-methylester (17a)

0,8 ml (19 mMol) wasserfreie Salpetersäure der Dichte 1,52 wurden unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad so langsam in 10 ml Essigsäureanhydrid eingetragen, daß die Temperatur dabei nicht über -5° stieg. Diese Mischung wurde unter intensivem Rühren so zu der Lösung von 3,3 g (10,2 mMol) 5.8-Dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4)-methyl-

ester (15b) in einer Mischung aus 20 ml Benzol und 2,0 ml Essigsäureanhydrid getropft, daß die Reaktionstemperatur nicht 30° überschritt. Die orangefarbene Lösung wurde noch 2 Stdn. bei Zimmertemperatur weitergerührt und dann i. Vak. bei 35° Badtemperatur auf 10 ml eingeeengt. Dabei fiel ein gelber Kristallbrei aus, der abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet wurde. Das Filtrat wurde unter Eiskühlung mit 2n Natriumcarbonatlösung bis pH 5 versetzt und dreimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der Chloroformphasen über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingedampft. Der gelbe Rückstand sowie die oben erhaltenen Kristalle wurden in 35 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule, 6 cm, 2 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert und das Eluat dünnenschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Alle einheitlichen Eluatfraktionen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 3,3 g (73 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 205-207°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 65 .

17,4 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,470 ml 0,1 n HClO₄

$C_{19}H_{16}N_2O_6$ (368,35)	Ber.: Äquiv.-Gew.	368,4
	Gef.: Äquiv.-Gew.	370

6-Amino-5,8-dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4)-methylester (17b)

1 g (2,65 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4)-methylester (17a) wurde in 125 ml Aceton suspendiert und nach Zusatz von etwa 1 g Raney-Nickel als Katalysator in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nach 10 Stdn. war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen und der Ansatz wurde über Celite abgesaugt. Das blaugrün fluoreszierende Filtrat wurde nach Zusatz von 20 ml Wasser i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser und wenig Aceton vorsichtig gewa-

schen und getrocknet. Man erhielt 800 mg (89 % d.Th.) hellgraues Kristallpulver vom Schmp. 195-196⁰. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 21, der im UV-Licht orangefarben fluoreszierte.

10,3 mg Substanz:	0,306 ml 0,1 n HClO ₄	
C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ (338,36)	Ber. : Äquiv.-Gew.	338,4
	Gef. : Äquiv.-Gew.	337,0

6-Acetamino-5.8-dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4)-methylester (17c)

600 mg (1,77 mMol) 6-Amino-5.8-dimethoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-(4)-methylester (17b) wurden mit 4 ml Essigsäureanhydrid versetzt und soweit erhitzt, bis eine klare, dunkle Lösung entstanden war. Danach ließ man abkühlen, wobei der Ansatz zu einem dicken Brei erstarrte. Nach 3 Stdn. wurde der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und zuerst mit 2n Natriumcarbonatlösung und dann mit Wasser ausgewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man 570 mg (79 % d.Th.) hellgraue Kristalle vom Schmp. 230-231⁰. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelb fluoreszierender Fleck mit hRf 29 .

12,8 mg Substanz:	0,334 ml 0,1 n HClO ₄	
C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₅ (380,41)	Ber. : Äquiv.-Gew.	380,4
	Gef. : Äquiv.-Gew.	382,0

Abbau von (17c) zu 6-Amino-5,8-dimethoxy-2-phenyl-chinolin ⁶⁹⁾ :

250 mg (0,67 mMol) 6-Acetamino-5,8-dimethoxy-2-phenyl-chinolin-carbonsäure-(4)-methylester wurden in einer Mischung aus 5 ml Methanol und 5 ml 40 proz. Kalilauge suspendiert und 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgenutscht und getrocknet. Man erhielt farblose, sich fettig anfühlende Kristallschuppen, bei denen es sich wohl um das Kaliumsalz der 6-Amino-5,8-dimethoxy-2-phenyl-chinolin-carbonsäure-(4) handelte und die bei 300° noch nicht schmolzen.

Die Kristalle wurden in 0,5 ml Wasser gelöst und mit 4 Tropfen 2n Salzsäure versetzt. Die rote Lösung wurde auf einem Uhrglas im Trockenschrank bei 80° zur Trockene eingedampft. Etwa 50 mg des kristallinen, roten Rückstandes wurden in 1 ml Diphyll suspendiert und 10 Min. lang zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde dünnschichtchromatographisch untersucht. Es zeigte sich jeweils ein gelb fluoreszierender Fleck, der sich mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd-Reagenz orangefarben färbte; im Fließmittel 2 mit R_f 35 ; im Fließmittel 3 mit R_f 65 . Genauso verhielt sich im DC ein auf anderem Wege dargestelltes 6-Amino-5,8-dimethoxy-2-phenyl-chinolin ⁶⁹⁾.

2.4. Benzylmercaptomethyl - chinoline

6-Nitro-5,8-dimethoxy-2-brommethyl-chinolin (18a)

20 g (0,08 Mol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin ⁶⁹⁾ und 14,3 g (0,08 Mol) frisch hergestelltes und über Phosphorpentoxid i. Vak. getrocknetes N-Brom-succinimid wurden zusammen mit 250 ml Benzol und 1 g Dibenzoylperoxid in einem 500 ml Rundkolben und aufgesetztem Dimrothkühler unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Unter Bestrahlung mit einer 500 Watt Lampe wurde 5 Stdn. am Rückfluß gekocht. Dann ließ man den Ansatz abkühlen und filtrierte vom ausgefallenen Succinimid ab. Das Filtrat wurde i. Vak. auf etwa 50 ml eingengt, wobei ein dicker, gelber Niederschlag ausfiel, welcher abgenutscht, mit Benzol gewaschen und im Exsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet wurde. Man erhielt 17,5 g gelbe Kristalle vom Schmp. 172-178⁰, welche ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurden.

Eine Probe wurde in Eisessig heiß gelöst, beim Abkühlen fielen gelbe Kristallnadeln aus vom Schmp. 181-184⁰ (Zers.), welche im DC mit dem Fließmittel 2 einen gelben Fleck mit hRf 72 zeigten, der sich nach 5 Min. bei 100⁰ im Trockenschrank tief dunkelbraun verfärbte.

9,9 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,307 ml 0,1 n HClO₄

C₁₂H₁₁BrN₂O₄ (327,15) Ber. : Äquiv.-Gew. 327,1

Gef. : Äquiv.-Gew. 323,0

Führte man die gleiche Reaktion in Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel aus, so betrug die Reaktionszeit etwa 15 Stdn. und man erhielt unreinere Produkte, die durch Chromatographie über Aluminiumoxid gereinigt werden mußten.

6-Nitro-5,8-dimethoxy-2-benzylmercaptomethyl-chinolin (18b)

9,5 g (27,5 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2-brommethyl-chinolin (18a) wurden in einem 100 ml Erlenmeyerkölbchen in 10 ml absol. Alkohol suspendiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 3,42 g (27,5 mMol) Benzylmercaptan ⁷⁴⁾ und 1,1 g (27,5 mMol) Natriumhydroxid in 25 ml absol. Alkohol versetzt. Die Mischung erwärmte sich etwas und erstarrte bald zu einem dicken Brei. Nach 30 Min. wurde der ausgefallene Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und unter Zusatz von Aktivkohle aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 6,8 g (67 % d. Th.) orangegelb gefärbte Kristalle vom Schmp. 116-118⁰. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 65.

13,1 mg Substanz:	0,357 ml 0,1 n HClO ₄
C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (370,44)	Ber. : Äquiv.-Gew. 370,4
	Gef. : Äquiv.-Gew. 368,0

6-Amino-5,8-dimethoxy-2-benzylmercaptomethyl-chinolin (19a)

Zu einer auf 0⁰ gekühlten Suspension von 7,4 g (20 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2-benzylmercaptomethyl-chinolin (18b) in 20 ml konz. Salzsäure wurde unter Rühren eine Lösung von 22,6 g (0,1 Mol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 25 ml konz. Salzsäure während 30 Min. zutropft. Anschließend wurde 3 Stdn. bei 0⁰ und 5 Stdn. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Dann nutschte man den ausgefallenen Niederschlag ab und trug bei -10⁰ langsam unter Rühren in 150 ml 10n Natronlauge ein. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch eine Stde. bei 0⁰ weitergerührt und dann das ausgefallene körnige Produkt abfiltriert, zweimal mit 2n Natron-

lauge und zweimal mit Wasser gewaschen und dann i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Das getrocknete Rohprodukt wurde mit 100 ml Benzol ausgekocht und filtriert. Nach Eindampfen des Filtrates erhielt man ein braunes Öl, welches als Rohprodukt weiterverarbeitet wurde. Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich im UV-Licht ein grünblau fluoreszierender Fleck mit R_f 43.

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-benzylmercaptomethyl-chinolin (19b)

3,4 g (10 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-2-benzylmercaptomethyl-chinolin, Rohprodukt von 19a, sowie 5,1 g (20 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 200 mg Ammoniumchlorid wurden im weiten Reagenzglas im Ölbad rasch auf 155° erhitzt. Das Gemisch begann heftig zu schäumen. Unter Rühren mit einem Thermometer wurde der Ansatz 20 Min. bei dieser Temperatur gehalten und darauf kurz auf 195° erhitzt. Man ließ wieder auf Zimmertemperatur abkühlen und nahm die braune, glasige Masse in 30 ml Diglyme auf und versetzte in einem 100 ml Erlenmeyerkölbchen mit der Suspension von 2 g (52 mMol) Natriumborhydrid in 40 ml Diglyme. Der Ansatz wurde über Nacht auf einem Magnetrührer bei Zimmertemperatur gerührt und dann i. Vak. eingedampft. Es blieb ein helles Pulver zurück, welches vorsichtig in 30 ml 5n Salzsäure gelöst wurde. Die klare, tiefrote Lösung wurde 5 Stdn. weitergerührt und dann unter Eiskühlung mit konz. Ammoniaklösung bis pH 7 versetzt. Der Ansatz wurde dreimal mit je 50 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten

Benzolphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. auf ein Viertel ihres Volumens eingeeengt. Die zurückbleibende Lösung wurde über eine Säule, 8 cm, 2,5 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert und das Eluat in Fraktionen von je 50 ml aufgefangen. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich bei allen Fraktionen im UV-Licht neben einem gelbgrün fluoreszierenden Hauptfleck mit hR_f 63 noch ein Fleck mit hR_f 77. Das gesamte Eluat wurde deshalb i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 10 ml Aceton gelöst und mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie gereinigt: Zu diesem Zweck wurde die Lösung gleichmäßig auf drei Dickschichtplatten aufgetragen. Die Platten wurden nacheinander je einmal in Aceton, in Benzol / Diäthylamin (100 + 2) und in Benzol / Diäthylamin (100 + 10) entwickelt, wobei man das Fließmittel jeweils bis an den oberen Plattenrand steigen ließ. Nach jeder Entwicklung wurden die Platten i. Vak. bei 30° getrocknet und jeweils umgehend in die Entwicklungskammer zurückgestellt. Die im UV-Licht sichtbaren reinen Zonen wurden mit einem Spatel von der Glasunterlage abgehoben und zweimal mit je 80 ml Aceton digeriert. Die Filtrate wurden i. Vak. eingedampft, der Rückstand zur Entfernung von restlichem Kieselgel in 50 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule, 2 cm, 1 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral" filtriert. Das Eluat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt 1,4 g (29,1 % d. Th.) gelbes Öl. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit hR_f 63.

23,7 mg Substanz (in Acetonitril) :

$C_{28}H_{39}N_3O_2S$ (481,71)

1. Umschlagspunkt: 0,497 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber.: Äquiv.-Gew. 481,7

Gef.: Äquiv.-Gew. 478,0

2. Umschlagspunkt: 0,980 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber.: Äquiv.-Gew. 240,9

Gef.: Äquiv.-Gew. 242,0

2.5. Bis-[chinolyl-(4)] - Verbindungen

1.2-Bis-[5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-amino]-äthan (20a)

12 g (50 mMol) 4-Chlor-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin⁶⁹⁾ (9b) sowie 1,5 g (25 mMol) wasserfreies 1.2-Diaminoäthan und 10 g Phenol wurden in einem 100 ml Becherglas unter Umrühren mit einem Glasstab auf einer Heizplatte erhitzt. Bei Erreichen einer Temperatur von 115° trat eine plötzliche Temperaturerhöhung sowie heftige Reaktion ein. Es wurde sofort durch Eintauchen in ein Wasserbad gekühlt. Anschließend wurde der Ansatz im Ölbad 10 Stdn. auf 140° gehalten. Nach dieser Zeit war eine zähe, hellbraune Masse entstanden, die nach dem Abkühlen in einer Reibschale mit 200 ml Äther verrieben wurde. Die entstandene Suspension wurde filtriert und der Rückstand noch zweimal mit je 300 ml Äther jeweils eine Stde. auf einem Magnetrührer gerührt. Nach Filtrieren wurden die Filtrate verworfen und der Rückstand unter Rühren in eine Lösung von 12 g Kaliumhydroxid in einem Gemisch aus 75 ml Wasser und 100 ml Methanol eingetragen. Es entstand zunächst eine klare, dunkle Lösung, aus der bald ein dicker, hellbrauner Niederschlag ausfiel. Nach einer Stunde wurde der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Zusatz von 2 g Aktivkohle wurde aus Alkohol umkristallisiert. Nach Abfiltrieren der ausgefallenen Kristalle und Trocknen bei 150° erhielt man 6,5 g (56 % d.Th.) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 239-240°. Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 41.

20,1 mg Substanz (bei 150° getrocknet) : 0,875 ml 0,1 n HClO₄

C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₄	(462,56)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	231,3
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	230,0

1. 6-Bis-[5. 8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-amino] -hexan (20b)

23,7 g (0,1 Mol) 4-Chlor-5. 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin⁶⁹⁾ (9b) sowie 5,8 g (0,05 Mol) 1. 6-Diaminohexan und 50 g Phenol wurden in einem 100 ml Becherglas im Ölbad unter gelegentlichem Umrühren mit einem Glasstab 10 Stdn. lang bei 130-140° gehalten. Danach ließ man abkühlen und nahm den Ansatz in 500 ml 2n Schwefelsäure auf. Nach Zugabe von 200 ml Äther wurde 1 Stde. auf einem Magnetrührer gerührt. Die ätherische Phase wurde abgetrennt und verworfen und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 250 ml Äther zur Entfernung des Phenols ausgeschüttelt. Nach Zusatz von 3 g Aktivkohle wurde die wäßrige Phase 5 Min. zum Sieden erhitzt und filtriert. Das gelbe Filtrat wurde nach Erkalten mit konz. Ammoniaklösung bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Unter Zusatz von Aktivkohle wurde aus Alkohol umkristallisiert. Die abgeschiedenen Kristalle wurden auf einer Nutsche gesammelt, dann in einer Mischung aus gleichen Teilen Chloroform und Benzol gelöst und über eine Säule, 20 cm, 3 cm Ø, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Eluiert wurde zuerst mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Chloroform und Benzol und anschließend mit Chloroform. Das Eluat wurde i. Vak. eingedampft. Man erhielt 13,5 g (52 % d. Th.) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 204-206°. Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 41 .

10,5 mg Substanz (5 Stdn. bei 150° getrocknet) :

0,401 ml 0,1 n HClO₄

C₃₀H₃₈N₄O₄ (518,67)

Ber. : Äquiv.-Gew. 259,3

Gef. : Äquiv.-Gew. 261,0

Versuch der Nitrierung von 1.6-Bis-[5.8-dimethoxy-2-methyl-
chinolyl-(4-amino)]-hexan (20b)

1 ml (14,5 mMol) Salpetersäure der Dichte 1,40 wurde unter Kühlen im Eis-Kochsalzbad unter Rühren so langsam zu 10 ml Essigsäureanhydrid hinzuge tropft, daß die Temperatur dabei nicht über -5° stieg. Die Lösung wurde während 10 Min. zu einer Suspension von 700 mg (1,35 mMol) (20b) in 5 ml Essigsäureanhydrid hinzugegeben. Es wurde auf einem Magnetrührer gerührt und der Ansatz alle 1/2 Stdn. dünn-schicht-chromatographisch kontrolliert. Nach etwa 5 Stdn. war kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar. Die Suspension wurde filtriert und der Rückstand in 30 ml Chloroform suspendiert, mit 30 ml 2n Natronlauge versetzt und über Nacht gerührt. Die Chloroformphase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein gelbes Pulver zurück vom Schmp. $\sim 250^{\circ}$ (Zers.). Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigten sich zwei gelbe Flecken mit hRf 62 und hRf 71 sowie ein starker roter Fleck am Startpunkt. Es gelang nicht, die beiden Produkte durch Säulenchromatographie oder durch Umkristallisation zu trennen.

1.6-Bis-[5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4-mercapto)]-hexan (20c)

2,4 g (10 mMol) 4-Chlor-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin ⁶⁹⁾ (9b) wurden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und mit einer Lösung von 750 mg (5 mMol) Hexandithiol-(1,6) ⁴⁷⁾ und 560 mg (10 mMol) Kaliumhydroxid in 5 ml absol. Äthanol in einem weiten Reagenzglas unter Stickstoff im Ölbad auf 140° erhitzt. Der Ansatz wurde 4 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Danach ließ man abkühlen und nutschte den ausge-

fallenen Niederschlag ab. Es wurde mit Wasser ausgewaschen und bei 120° im Trockenschrank getrocknet. Man erhielt 2,1 g (76 % d.Th.) hellgraues Pulver vom Schmp. $211-219^{\circ}$. Eine Probe lieferte nach dem Umkristallisieren aus Aceton farblose Kristalle vom Schmp. $221-223^{\circ}$. Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 60.

12,8 mg Substanz:	0,456 ml 0,1 n HClO_4	
$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (552,77)	Ber. : Äquiv.-Gew.	276,38
	Gef. : Äquiv.-Gew.	280

6-Nitro-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (21a) ¹⁸⁾

20 g (0,091 Mol) 4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin ⁶⁹⁾ (9a) wurden in 50 ml Eisessig gelöst und unter Rühren auf einem Magnetrührer mit einer Lösung von 20 ml (0,29 Mol) Salpetersäure der Dichte 1,40 in 50 ml Eisessig versetzt. Der Ansatz wurde 3 Stdn. gerührt und dann mit 500 ml Wasser versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit 2n Natriumcarbonatlösung und danach mit Wasser gewaschen. Das feuchte Produkt wurde in 150 ml Methanol suspendiert, 1/2 Stde. gerührt und wieder abgenutscht, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Man erhielt 18 g (75 % d.Th.) blaßgelbes Kristallpulver vom Schmp. $227-230^{\circ}$ (Lit. ¹⁸⁾ : 232°). Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 35.

12,2 mg Substanz (in Acetanhydrid):	0,461 ml 0,1 n HClO_4	
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ (264,24)	Ber. : Äquiv.-Gew.	264,2
	Gef. : Äquiv.-Gew.	265

4-Chlor-6-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (21b) ¹⁸⁾

10 g (38 mMol) 6-Nitro-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (21a) wurden zusammen mit 30 ml (0,34 Mol) Phosphoroxychlorid 20 Min. am Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen auf 300 g feinzerstoßenes Eis gegossen. Ein entstandener geringer, brauner Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde mit konz. Ammoniaklösung bis pH 5 versetzt. Es fiel ein gelber Niederschlag aus, der abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Man erhielt 9,2 g Rohprodukt, welches in Benzol gelöst und über eine Säule, 10 cm, 3 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert wurde. Es wurde mit Benzol eluiert. Nach dem Eindampfen des Eluates i. Vak. erhielt man 6,9 g (63,5 % d. Th.) zitronengelbes Pulver vom Schmp. 192-194° (Lit. ¹⁸⁾ : 193°).

6-Amino-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (22a) ¹⁸⁾

7,7 g (29 mMol) 6-Nitro-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (21a) wurden in 300 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von etwa 5 g Raney-Nickel als Katalysator in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nach einer Wasserstoffaufnahme von 3,3 l (theor. 1,9 l) war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Der Ansatz wurde über Celite abgesaugt und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde unter Zusatz von Aktivkohle aus Wasser umkristallisiert. Man erhielt 5,74 g (85 % d. Th.) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 256-258° (Lit. ¹⁸⁾ : 255°).

Beim Versuch, diese Verbindung (22a) entsprechend (3a) mit 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxypentan umzusetzen, begann bei Erreichen einer Temperatur von etwa 155-160° das Gemisch zu schäumen, und es schied sich ein schwarzer, schmieriger Niederschlag ab. Im DC waren mehrere

schwache Flecken zu erkennen. Es gelang nicht, die gewünschte Base zu isolieren.

4-Chlor-6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (22b) ¹⁴⁾

5 g (18,4 mMol) 4-Chlor-6-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (21b) wurden in 100 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von etwa 3 g Raney-Nickel als Katalysator in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nach einer Wasserstoffaufnahme von 2,8 l (theor. 1,3 l) war im DC kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar und der Ansatz wurde über Celite abgesaugt. Die grünblau fluoreszierende Lösung wurde mit 20 ml Wasser versetzt und i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 120° im Trockenschrank getrocknet. Man erhielt 4,3 g (94 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 169-173° (Lit. ¹⁴⁾ : 170 - 172°).

1,6-Bis-[6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinoly]- (4)-amino] - hexan (24a)

a) Darstellung aus 6-Amino-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-
chinolin ¹⁴⁾ (22c)

4,95 g (20 mMol) 6-Amino-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-chinolin ¹⁴⁾ (22c) und 1,16 g (10 mMol) 1,6-Diaminohexan wurden in 10 ml Methanol suspendiert und in ein starkwandiges Glasrohr von 25 cm Länge und 2,5 cm Durchmesser eingeschmolzen und in einem Bombenofen 15 Stdn. lang bei 150° gehalten. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde

die tiefdunkelrot gefärbte Lösung mit Methanol herausgespült und i. Vak. eingedampft. Der braune, ölige Rückstand wurde in 200 ml 2n Schwefelsäure aufgenommen und nach Zusatz von 2 g Aktivkohle aufgeköcht und filtriert. Nach dem Abkühlen versetzte man mit so viel konz. Ammoniaklösung, daß eine vollständige Ausfällung der Base erreicht wurde. Der Niederschlag wurde abfiltriert und zuerst mit Wasser, dann mit Methanol gewaschen. Das erhaltene braune Rohprodukt wurde in Chloroform gelöst über eine Säule, 15 cm, 2 cm Ø, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Chloroform eluiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer i. Vak. eingeeengt, wobei zum Schluß 30 ml Methanol zugesetzt wurden und dann solange weiter eingeeengt wurde, bis ein Niederschlag ausgefallen war. Dieser Niederschlag wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und bei 110° getrocknet. Man erhielt 1,2 g (22 % d. Th.) hellbeige farbenes Pulver vom Schmp. 258° (Zers.). Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit hRf 20.

b) Darstellung aus 4-Chlor-6-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-
chinolin¹⁴⁾ (22b)

2,4 g (10 mMol) 4-Chlor-6-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin¹⁴⁾ (22b), 580 mg (5 mMol) 1.6-Diaminohexan und 5 g Phenol wurden in einem weiten Reagenzglas unter Stickstoff und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Ölbad auf 160° erhitzt und 6 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dieser Zeit war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Man ließ auf 80° abkühlen und nahm den rotbraun gefärbten Ansatz in 300 ml 2n Schwefelsäure auf. Dabei trat Verfärbung nach tief grün-schwarz auf. Durch Zusatz von 300 ml Äther und 30 Min. Rühren auf einem Magnetrührer wurde das Phenol entfernt, indem die ätherische Phase abgetrennt und verworfen wurde. Es wurde noch zweimal mit je 200 ml Äther ausgeschüttelt und die ätherischen Phasen ebenfalls ver-

worfen. Die wäßrige Phase wurde nach Zusatz von 2 g Aktivkohle 5 Min. zum Sieden erhitzt und filtriert. Man erhielt eine klare, gelbbraun gefärbte Lösung, die nach dem Abkühlen mit konz. Ammoniaklösung bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt wurde. Man ließ 1 Stde. stehen und nutschte den ausgefallenen Niederschlag ab. Im DC zeigte sich neben dem Hauptfleck mit R_f 20 ein starker Fleck am Startpunkt des Chromatogramms. Es gelang nicht, das Rohprodukt durch Umkristallisation aus den gebräuchlichen Lösungsmitteln zu reinigen. Es wurde deshalb in Chloroform gelöst und über eine Säule, 10 cm, 2 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Das Eluat wurde stark eingengt und nach Zusatz von 20 ml Methanol bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Nach Abfiltrieren und Trocknen erhielt man 1 g (36 % d.Th.) hellbeige farbenes Pulver vom Schmp. 257° (Zers.), dessen Beilstein-Reaktion mit Kupferblech negativ ausfiel.

Eine Probe wurde mit dem nach a) hergestellten Produkt gemischt und schmolz unverändert bei 257° (Zers.).

13,2 mg Substanz:	0,491 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_4$ (548,70)	Ber.: Äquiv.-Gew. 274,35
	Gef.: Äquiv.-Gew. 269,5

Versuche zur basischen Alkylierung von 1,6-Bis-[6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-amino]-hexan (24a)

200 mg (0,365 mMol) (24a) sowie 10 ml 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 20 mg Ammoniumchlorid wurden im offenen Reagenzglas im Ölbad rasch auf 155° erhitzt. Da bei dieser Temperatur noch keine Reaktion zu beobachten war, wurde weiter erhitzt auf 180° und nach 20 Min. auf 200° . Es trat starkes Schäumen des Gemisches auf und bald

schlug sich ein dicker, schwarzer, schmieriger Niederschlag an der Wand des Reagenzglases nieder. Im DC mit dem Fließmittel 2 war nach Anfärben mit Dragendorff-Reagenz ein Fleck mit R_f 30 sichtbar. Nach 10 Min. Reaktionszeit bei 200° ließ man abkühlen und nahm den Ansatz in 100 ml Methanol auf. Nach Zusatz von 30 mg Platinoxid wurde über Nacht bei 5 at. an einer Parr-Hydrierapparatur hydriert. Sobald der dunkelbraune Ansatz von der Hydrierapparatur abgenommen wurde, färbte er sich tiefschwarz. Im DC waren im UV-Licht keine fluoreszierenden Flecken zu erkennen. Es gelang nicht, die gewünschte Base zu isolieren.

Versuche zur Umsetzung von 1,6-Diaminohexan mit 4-Chlor-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (25) ¹⁴⁾

1 g (2,56 mMol) (25) ¹⁴⁾, 150 mg (1,29 mMol) 1,6-Diaminohexan und 2 g Phenol wurden 8 Stdn. lang in einem Reagenzglas unter Stickstoff im Ölbad auf $150-170^{\circ}$ erhitzt. Nach dieser Zeit war im DC mit dem Fließmittel 2 kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Im UV-Licht zeigten sich zwei blau fluoreszierende Flecken mit R_f 25 und R_f 55 . Der Ansatz wurde mit 200 ml 2n Salzsäure versetzt, wobei eine intensive Verfärbung nach grünschwartz beobachtet wurde. Zur Entfernung des Phenols wurde dreimal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphasen wurden abgetrennt und verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit 5n Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt. Es gelang nicht, aus der tiefschwarz gefärbten Lösung mit Chloroform das Endprodukt auszuschütteln. Das Produkt war so luftempfindlich, daß eine Isolierung nicht möglich war.

1,6-Bis-[6-acetamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-amino] -
hexan (24b)

a) Darstellung aus 1,6-Bis-[6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-
chinolyl-(4)-amino] -hexan (24a)

1 g (1,82 mMol) (24a) wurden mit 1 ml Acetanhydrid versetzt und soweit erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden war. Man ließ abkühlen, nutschte den ausgefallenen Niederschlag ab und suspendierte in 5 ml 2n Natriumcarbonatlösung. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Zusatz von 0,1 g Aktivkohle wurde aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt lange, farblose Kristallnadeln, die sich beim Trocknen zu einem amorphen Pulver vom Schmp. 217-218° veränderten. Die Ausbeute betrug 500 mg (44 % d.Th.). Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 16.

6,00 mg Substanz:	0,191 ml 0,1 n HClO ₄
C ₃₄ H ₄₄ N ₆ O ₆ (632,77)	Ber.: Äquiv.-Gew. 316,38
	Gef.: Äquiv.-Gew. 314,0

b) Versuch der Darstellung aus 4-Chlor-6-acetamino-5,8-
dimethoxy-2-methyl-chinolin ⁶⁹⁾ (23b)

2,95 g (10 mMol) 4-Chlor-6-acetamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin ⁶⁹⁾ (23b), 580 mg (5 mMol) 1,6-Diaminohexan und 5 g Phenol wurden in einem weiten Reagenzglas unter Stickstoff und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Ölbad 5 Stdn. bei 150-160° gehalten. Nach dieser Zeit zeigte sich im DC kein Ausgangsprodukt mehr, sondern ein stark fluoreszierender Fleck mit hRf 16, der (24b) zugeschrieben

wurde, sowie 2 starke, gelbe Flecken mit hRf 30 und hRf 40. Es gelang nicht, bei der Aufarbeitung analog (24a) ein sauberes Endprodukt (24b) zu erhalten.

1,6-Bis-[6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinoly]-
hexan (24c)

2,5 g (10 mMol) 4-Chlor-6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin ¹⁴⁾ (22b) wurden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und mit einer Lösung von 750 mg (5 mMol) Hexandithiol-(1,6) ⁴⁷⁾, hergestellt aus Hexandiol-(1,6) mit Bromwasserstoffsäure und Thioharnstoff, und 560 mg (10 mMol) Kaliumhydroxid in 5 ml absol. Alkohol in einem weiten Reagenzglas unter Stickstoff im Ölbad auf 140° erhitzt. Der Ansatz wurde 4 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, zuerst mit Wasser, dann mit Aceton gewaschen und getrocknet. Unter Zusatz von einer Spatelspitze Aktivkohle wurde aus Chloroform umkristallisiert. Man erhielt 1,8 g (62 % d. Th.) hellgrüne Kristallblättchen vom Schmp. 265-267° (Zers.). Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit hRf 40 .

20,3 mg Substanz:

0,685 ml 0,1 n HClO₄

C₃₀H₃₈N₄O₄S₂ (582,80)

Ber. : Äquiv.-Gew. 291,4

Gef. : Äquiv.-Gew. 296,0

1.6-Bis-[6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-mercapto]-hexan (24d)

a) Darstellung aus 1.6-Bis-[6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-mercapto]-hexan (24c)

2,9 g (5 mMol) 1.6-Bis-[6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-mercapto]-hexan (24c) sowie 10 g (43 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden in einem weiten Reagenzglas rasch auf 155° erhitzt. Dabei schäumte das Gemisch. Es wurde 20 Min. bei dieser Temperatur gehalten und dann noch kurz auf 180° erhitzt. Nach dieser Zeit war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Man ließ auf Zimmertemperatur abkühlen und spülte die gläserne Masse mit 30 ml Diglyme in einen 100 ml Erlenmeyerkölbchen und versetzte mit einer Suspension von 380 mg (10 mMol) Natriumborhydrid in 30 ml Diglyme und rührte über Nacht auf einem Magnetrührer. Dann wurde i. Vak. eingeeengt und der Rückstand vorsichtig mit 20 ml 5n Salzsäure versetzt. Es wurde 1 Stde. gerührt und dann unter Eiskühlung mit konz. Ammoniaklösung bis pH 7 versetzt. Der Ansatz wurde viermal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. auf etwa 40 ml eingeeengt und über eine Säule, 10 cm, 2 cm Ø, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert und das in fünf Fraktionen aufgefangene Eluat dünnenschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Nach Eindampfen des Eluates i. Vak. erhielt man ein gelbes Öl, das mit 10 ml Äther versetzt und im Wasserbad auf 35° erhitzt wurde. Es bildete sich ein gelber Niederschlag. Der Ansatz wurde über Nacht bei -15° aufbewahrt. Darauf wurde der Niederschlag abfiltriert und aus wenig Cyclohexan umkristallisiert. Man erhielt 1,25 g (29 % d. Th.) leuchtend gelbe Kristalle vom Schmp. 106-108°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelb fluoreszierender Fleck mit R_f 36.

6,95 mg Substanz (in Acetonitril) :

$C_{48}H_{76}N_6O_4S_2$ (865,35)	1. Umschlagpunkt:	0,157 ml 0,1 n $HClO_4$
	Ber.:	Äquiv.-Gew. 432,7
	Gef.:	Äquiv.-Gew. 442
	2. Umschlagpunkt:	0,318 ml 0,1 n $HClO_4$
	Ber.:	Äquiv.-Gew. 216,34
	Gef.:	Äquiv.-Gew. 218,5
	3. Umschlagpunkt:	0,471 ml 0,1 n $HClO_4$
	Ber.:	Äquiv.-Gew. 144,23
	Gef.:	Äquiv.-Gew. 147,5

b) Darstellung aus 4-Chlor-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butyl-
amino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin¹⁴⁾ (25)

Es wurde eine Lösung von 1,5 g (10 mMol) Hexandithiol-(1,6) und 800 mg (20 mMol) Natriumhydroxid in 25 ml absol. Alkohol hergestellt. Von dieser Lösung wurden 6,4 ml (2,56 mMol) zusammen mit 2 g (5,12 mMol) 4-Chlor-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin¹⁴⁾ (25) und 10 ml Dimethylformamid in einem Reagenzglas unter Rühren und unter Stickstoff 4 Stdn. in einem Ölbad auf 130-140° gehalten. Danach ließ man abkühlen und dampfte i. Vak. bis zur Gewichtskonstanz ein. Das zurückbleibende braunschwarze Öl wurde in 30 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule, 6 cm, 1 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert. Da das Eluat dunkel ablief und im DC noch eine Verunreinigung am Startfleck zeigte, wurde es i. Vak. auf etwa 50 ml eingengt und mit 100 ml Äther versetzt. Dabei fiel ein flockiger, gelber Niederschlag aus, der abfiltriert und aus Äther kristallisiert wurde. Man erhielt 620 mg (28 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 100-103°. Eine Probe wurde

unter Zusatz von etwas Aktivkohle aus Cyclohexan umkristallisiert und schmolz danach bei 106-108°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelb fluoreszierender Fleck mit hRf 35.

1. 6-Bis-[5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinoly]- (4)-oxy] -hexan ⁸⁰⁾ (26a)

25 g (0,115 Mol) 4-Hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin ⁶⁹⁾ (9a) wurden in der Kälte in 250 ml 10 proz. Kalilauge gelöst. Es wurde von einem geringen, ungelösten Rückstand abfiltriert und über Nacht stehengelassen. Dabei fielen aus der klaren Lösung feine Kristalle aus, die abgenutscht, trocken gesaugt und mit wenig Alkohol gewaschen wurden. Das Produkt wurde i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt 25 g Rohprodukt des Kaliumsalzes.

Zur weiteren Umsetzung wurden 5 g (20 mMol) des so erhaltenen Rohproduktes des Kaliumsalzes, 2,54 g (10 mMol) 1, 6-Dibromhexan und 50 ml Dimethylformamid 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Man ließ den Ansatz abkühlen und goß dann in 0,3 l Wasser ein. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und noch feucht aus etwa 100 ml Alkohol umkristallisiert unter Zusatz von 2 g Aktivkohle. Über Nacht fielen aus dem Filtrat farblose Kristallnadeln aus, die abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet wurden. Man erhielt 1,7 g (32,5 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 211-213° (Lit. ⁸⁰⁾ : 211-213°). Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 53.

20,05 mg Substanz: 0,760 ml 0,1 n HClO₄

C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O ₆ (520,63)	Ber. : Äquiv.-Gew.	260,32
	Gef. : Äquiv.-Gew.	264,0

Versuch zur Darstellung aus 4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-
chinolin (9b) -- Bildung von 4,5,8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Dimroth-Kühler und Trockenrohr wurden 50 ml absol. Methanol portionsweise mit insgesamt 2,3 g (0,1 Mol) Natrium versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wurden 5,9 g (0,05 Mol) Hexandiol-(1.6) hinzugefügt und 1 Stde. lang am Rückfluß gekocht. Anschließend wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt, wobei zum Schluß noch 1 Stde. lang bei 95° Badtemperatur i. Vak. belassen wurde. Man erhielt ein gelblichweißes, amorphes Pulver, welches i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet wurde. 1,6 g (0,01 Mol, berechnet als Dinatriumhexandiolat-(1.6)) und 5,7 g 4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin⁶⁹⁾ (9b) wurden zusammen mit 50 ml Dimethylformamid 5 Stdn. lang am Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit war im DC fast kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen und der Ansatz wurde in 300 ml Wasser eingegossen. Es fiel ein grauweißer Niederschlag aus, der abgenutscht und getrocknet wurde. Eine Probe wurde aus Alkohol umkristallisiert und zeigte danach einen Schmp. von 167-170°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 60. Das gleiche Verhalten zeigte 4,5,8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin¹⁴⁾ (9c).

Das Gemisch mit auf anderem Wege hergestellten (9c) schmolz unverändert bei 168-170°. 15,2 mg Substanz in Eisessig mit 0,635 ml 0,1n HClO₄ titriert ergaben ein Äquivalentgewicht von 236. Die Substanz wurde als 4,5,8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin angesprochen.

1.6-Bis- [6-nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy] -
hexan (27a)

a) Darstellung durch Nitrieren von (26a):

2 ml (29 mMol) Salpetersäure der Dichte 1,40 wurden unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad so vorsichtig in 8 ml Essigsäureanhydrid eingetragen, daß die Temperatur -5° nicht überstieg. Diese Mischung wurde unter intensivem Rühren auf einmal zu der Suspension von 1,7 g (7 mMol) 1.6-Bis- [5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy] -hexan (26a) in 10 ml Essigsäureanhydrid gegeben und der Ansatz dann 10 Stdn. lang bei Zimmertemperatur auf einem Magnetrührer gerührt. Danach gab man die Suspension auf fein zerstoßenes Eis und versetzte mit konz. Ammoniaklösung bis pH 5 . Dann wurde dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurden die vereinigten Chloroformextrakte i. Vak. auf insgesamt 40 ml eingengt. Die Lösung wurde über eine Säule mit Aluminiumoxid "basisch", 10 cm, 2,5 cm ϕ , chromatographiert. Es wurde mit Chloroform eluiert. Nach Eindampfen des Eluates erhielt man 900 mg (43 % d. Th.) gelbes Kristallpulver vom Schmp. $254-256^{\circ}$.

b) Darstellung aus 6-Nitro-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-
methyl-chinolin (21a):

10 g (38 mMol) 6-Nitro-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (21a) wurden in 60 ml 10-proz. Kalilauge eingetragen. Es entstand eine blutrote Lösung, aus der nach einigen Minuten ein roter Niederschlag ausfiel, der abgenutscht, trocken gesaugt und über Nacht i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet wurde. Man erhielt 6,5 g Rohprodukt des Kaliumsalzes als tiefrotes amorphes Pulver.

6 g (21 mMol) dieses Rohproduktes wurden in 25 ml Dimethylformamid suspendiert und nach Zusatz von 2,5 g (10,5 mMol) 1.6-Dibromhexan in einem 100 ml Rundkolben mit aufgesetztem Kühler unter Rühren auf einem Magnetrührer 1 Stde. lang am Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen fiel ein dicker Niederschlag aus, der nach einer Stde. abgenutscht und mit Wasser gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit 0,1 l Wasser verdünnt und der dabei ausfallende Niederschlag ebenfalls abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Niederschläge wurden getrocknet und in 100 ml Chloroform gelöst, wobei vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat über eine Säule, 12 cm, 2,5 cm Ø, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert wurde. Das mit Chloroform erhaltene Eluat fing man in Fraktionen von je etwa 50 ml auf und prüfte dünnschichtchromatographisch auf Reinheit. Alle sauberen Fraktionen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 3,3 g (31 % d.Th. bezogen auf (21a)) gelbes Kristallpulver von (27a) vom Schmp. 254-256°. Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 64.

18,85 mg Substanz:	0,616 ml 0,1 n HClO ₄
C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₁₀ (610,63)	Ber.: Äquiv.-Gew. 305,36
	Gef.: Äquiv.-Gew. 305,5

Die Molekulargewichtsbestimmung nach K. R a s t ergab ein Molekulargewicht von 666. (4,85 mg Substanz, 48,5 mg Kampfer $\Delta T = 6^{\circ}$).

1.10-Bis- [6-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4-oxy)] -decan (27b)

17 g (0,06 Mol) Kaliumsalz von 6-Nitro-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (Rohprodukt), dessen Herstellung unter (27a) beschrieben ist, wurden zusammen mit 10,8 g (0,036 Mol) 1.10-Dibromdecan und 150 ml Dimethylformamid 1 Stde. lang am Rückfluß gekocht. Beim

Abkühlen fiel ein dicker, braunroter Niederschlag aus, der abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Man erhielt 12 g Rohprodukt. Eine Probe dieses Rohproduktes wurde unter Zusatz von Aktivkohle aus Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhielt gelbbraune Kristalle, die unter Erhitzen in 2n Salzsäure gelöst wurden. Die heiße Lösung wurde mit Aktivkohle versetzt, nochmals aufgekocht und filtriert. Nach dem Abkühlen erhielt man blaßgelbe Kristalle des Hydrochlorides von (27b), die abgenutscht und in 2n Natriumcarbonatlösung suspendiert wurden. Es wurde 1 Stde. auf einem Magnetrührer gerührt und dann der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und im Trockenschrank bei 130° getrocknet. Das gelbe Pulver zeigte einen Schmp. von 183-186° und im DC mit dem Fließmittel 3 einen gelben Fleck mit hRf 83 .

10,2 mg Substanz: 0,533 ml 0,1 n HClO₄, F = 0,582

C₃₄H₄₂N₄O₄ (666,62) Ber.: Äquiv.-Gew. 333,3
Gef.: Äquiv.-Gew. 330

1.6-Bis- [6-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy] -
hexan (28a)

a) Hydrierung unter Druck:

5 g (8,2 mMol) 1.6-Bis- [6-nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy] -hexan (27a) wurden in 100 ml Aceton suspendiert und nach Zusatz von etwa 5 g Raney-Nickel als Katalysator in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at. hydriert. Nach 1 Stde. Hydrierdauer war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen und der Ansatz wurde über Celite abgesaugt. Das Filtrat wurde nach Zusatz von 30 ml Wasser i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Aceton gewaschen und nach Zusatz von 1 g Aktivkohle

aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 3,9 g (87 % d.Th.) beige-farbene Kristallwürfel vom Schmp. 252-255^o.

17,1 mg Substanz:	0,616 ml 0,1 n HClO ₄	
$C_{30}H_{38}N_4O_6$ (550,67)	Ber. : Äquiv.-Gew.	275,3
	Gef. : Äquiv.-Gew.	277,0

b) Hydrierung bei Normaldruck:

750 mg (1,23 mMol) 1,6-Bis- [6-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy] -hexan (27a) wurden in 200 ml Methanol suspendiert und nach Zusatz einer Spatelspitze Raney-Nickel als Katalysator in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nach 10 Stdn. Hydrierdauer war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen und der Ansatz wurde über Celite abgesaugt und noch zweimal mit Chloroform nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden i. Vak. eingedampft und der hellbraune Rückstand unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 570 mg (84,5 % d.Th.) beigefarbenes Kristallpulver vom Schmp. 252-255^o, das im DC mit dem Fließmittel 3 im UV-Licht einen gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit hRf 31 zeigte.

1,10-Bis- [6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy] -decan
(28b)

1 g (1,5 mMol) 1,10-Bis- [6-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy] -decan (27b) wurden in 100 ml Aceton suspendiert und nach Zusatz von etwa 5 g Raney-Nickel als Katalysator in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at. hydriert. Nach 30 Min. Hydrierdauer war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen und der Ansatz wurde über Celite abgesaugt. Das Filtrat wurde nach Zusatz von 30 ml Wasser i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Der Niederschlag wurde

abgenutscht, mit Aceton gewaschen und nach Zusatz von Aktivkohle aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 700 mg (76,5 % d.Th.) beigefarbenes Kristallpulver vom Schmp. 180-183°. Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 56.

16,0 mg Substanz:	0,528 ml 0,1 n HClO ₄
C ₃₄ H ₄₆ N ₄ O ₆ (606,77)	Ber. : Äquiv.-Gew. 303,4
	Gef. : Äquiv.-Gew. 303

1.6-Bis- [6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy]-hexan (29a)

2 g (3,63 mMol) 1.6-Bis- [6-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-oxy]-hexan (28a) sowie 4 g (17 mMol) 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden im weiten Reagenzglas im Paraffinbad rasch auf 155° erhitzt. Bei dieser Temperatur setzte ein Schäumen des Ansatzes ein. Unter Rühren mit einem Thermometer wurde 30 Min. lang bei dieser Temperatur gehalten. Während dieser Zeit war aus der anfänglichen Suspension eine klare, rotbraune Lösung geworden. Anschließend wurde noch 20 Min. auf 180° erhitzt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Man nahm die zähe, glasige Masse in 100 ml Methanol auf und hydrierte sie nach Zusatz von 50 mg Platinoxid unter 5 at. bei 20° an einer Parr-Hydrier-Apparatur. Nach 10 Stdn. Hydrierdauer wurde der Ansatz über Celite abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende, braune Öl wurde in 100 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule, 4 cm, 2,5 cm Ø, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert und das Eluat in Fraktionen von je 30 ml aufgefangen. Im DC waren in allen Fraktionen neben einem Hauptprodukt noch zwei Nebenprodukte zu erkennen. Nach Eindampfen i. Vak. wurde das Öl in 50 ml 2n Essigsäure gelöst. Diese Lösung wurde durch

Zugabe von 2n Ammoniaklösung auf pH 5 eingestellt und dreimal mit je 30 ml Benzol ausgeschüttelt, dann wurde auf pH 6 eingestellt und wiederum dreimal mit je 30 ml Benzol ausgeschüttelt und dieses Verfahren bei pH 7, pH 8 und pH 9 wiederholt. Die Fraktionen wurden im DC kontrolliert. Bei pH 5 und pH 6 waren keinerlei Produkte zu erkennen und die Fraktionen wurden verworfen. In der bei pH 7 ausgeschüttelten Phase war neben dem gewünschten Endprodukt mit hRf 36 noch ein gleichstarker Fleck mit hRf 41 zu erkennen. Bei pH 8 erhielt man reines Endprodukt und bei pH 9 noch ein Nebenprodukt mit hRf 28. Die bei pH 8 ausgeschüttelte Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft und das zurückbleibende Öl noch 3 Stdn. am Rotavapor i. Vak. bei 100° belassen. Dann wurde über Phosphorpentoxid i. Vak. getrocknet. Man erhielt 1,1 g (36,4 % d.Th.) hellgelbes, zähes Öl. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein grünblau fluoreszierender Fleck mit hRf 36.

Auf die weitere Aufarbeitung der bei anderen pH-Werten ausgeschüttelten Phasen wurde verzichtet.

19,0 mg Substanz (in Acetonitril):

$C_{48}H_{76}N_6O_6$ (833,184)

1. Umschlagspunkt wegen zu flachen Verlaufs der Titrationskurve nicht auswertbar.

2. Umschlagspunkt: 0,925 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber. : Äquiv.-Gew. 208,2

Gef. : Äquiv.-Gew. 206,0

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino) 5,8-dimethoxy-4-phenoxy-
2-methyl-chinolin (30)

2 g (5,1 mMol) 4-Chlor-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (25) sowie 500 mg wasserfreies Kaliumcarbonat und 10 g Phenol wurden zusammen in einem 25 ml Erlenmeyerkolben im Ölbad unter Rühren auf 170° erhitzt. Man hielt den Ansatz eine Stde. lang bei dieser Temperatur, ließ wieder auf Zimmertemperatur abkühlen und versetzte mit 200 ml 2n Schwefelsäure. Zur Entfernung des überschüssigen Phenols wurde viermal mit je 200 ml Äther ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde verworfen und die wäßrige mit 5n Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt. Es wurde dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert und die Chloroformschicht über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen i. Vak. erhielt man ein braunes Öl, das in 20 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule, 8 cm, 15 cm ϕ , mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert wurde. Es wurde mit Benzol eluiert. Das Eluat wurde dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Alle reinen Fraktionen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt 1,48 g (64,5 % d. Th.) braunes Öl. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit hRf 53.

14,7 mg Substanz:

0,645 ml 0,1n HClO_4

Ber. : Äquiv.-Gew. 225,81

Gef. : Äquiv.-Gew. 227,0

22,0 mg Substanz (in Acetonitril) :

1. Umschlagspunkt: 0,477 ml 0,1 n HClO_4

Ber.: Äquiv.-Gew. 451,6

Gef.: Äquiv.-Gew. 460,0

$\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$ (451,62)

2. Umschlagspunkt: 0,960 ml 0,1 n HClO_4

Ber.: Äquiv.-Gew. 225,8

Gef.: Äquiv.-Gew. 230,0

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Adams, J.T., C.R. Hauser,
J. Amer. chem. Soc. 66, 1220 (1944)
- 2) Ainley, A.D., H. King,
Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B, 125, 60 (1938)
- 3) Albert, A.,
Chemie der Heterocyclen,
Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr. 1962
- 4) Albert, A.,
Selective Toxicity,
4. Aufl., Methuen & Co. Ltd., London, 1968
- 5) Albert, A., J.N. Phillips,
J. chem. Soc. (London) 1956, 1295
- 6) Albert, A., E.P. Serjeant,
Ionisation Constants of Acids and Bases, a Laboratory
Manual,
Methuen & Co. Ltd., London, 1962
- 7) Austin, W.C., H.O.J. Collier, M.D. Potter,
G.K.A. Smith, E.P. Taylor,
Nature (London) 179, 143 (1957)
- 8) Austin, W.C., M.D. Potter, E.P. Taylor,
J. chem. Soc. (London) 1958, 1489
- 9) v. Auwers, K.W., H. Jacobsen,
Liebigs Ann. Chem. 426, 229 (1922)
- 10) Babb s, M.,
J. Pharmacy Pharmacol. 8, 110 (1956)
- 11) Baeyer, A., B. Homolka,
Ber. dtsh. chem. Ges. 16, 2216 (1883)
- 12) Baker, B.R.,
Design of Active-Site-Directed Irreversible Enzyme Inhibitors,
John Wiley & Sons, New York, 1967

- 13) Baker, R.K., G.R. Lapin, B. Riegel,
J. Amer. chem. Soc. 68, 1284 (1946)
- 14) Barnickel, H.,
Dissertation, Erlangen 1968
- 15) Barnickel, H.,
Unveröffentlichte Versuche
- 16) Blackwood, R.K., G.B. Hess, C.E. Larrabe,
F.J. Pilgrim,
J. Amer. chem. Soc. 80, 6244 (1958)
- 17) Boekelheide, V., W.J. Linn,
J. Amer. chem. Soc. 76, 1286 (1954)
- 18) Bordin, F., C. Antonello,
Ann. Chimica 57, 347 (1967)
- 19) Brooke, B.G., J.C. Smith,
J. chem. Soc. (London) 1957, 2732
- 20) Büchi, J., X. Perlia, M.A. Preiswerk,
Pharmac. Acta Helvetiae 41, 164 (1966)
- 21) Campbell, K.N., J.F. Ackermann, B.K. Campbell,
J. Amer. chem. Soc. 71, 2905 (1949)
- 22) Campbell, K.N., C.H. Helbing, J.F. Kerwin,
J. Amer. chem. Soc. 68, 1840 (1946)
- 23) Campbell, K.N., R.S. Tipson, R.C. Elderfield,
J. org. Chemistry 11, 803 (1946)
- 24) Cannon, J.G., B.K. Barman,
J. heterocycl. Chem. 6, 765 (1969)
- 25) Coatney, G.R., W.C. Cooper, N.B. Eddy,
J. Greenberg,
Survey of Antimalarial Agents,
Public Health Monograph No. 9, Public Health Serv.
Publ.No. 193, U.S. Governm. Print. Off., Washington 1953
- 26) Combes, A.,
Bull. Soc. chim.France 49, 89 (1888)
- 27) Delaby, R., G. Tsatsas, X. Lusinchi,
C.R. hebd. Seances Acad. Sci. 243, 2082 (1956)

- 28) Doe b n e r, O.,
Liebigs Ann. Chem. 242, 265 (1887)
- 29) Doe b n e r, O.,
Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 277 (1887)
- 30) Eld e r f i e l d, R.C.,
Heterocyclic Compounds, Bd. 4, Quinoline, Isoquinoline
and their Benzo-Derivates,
John Wiley & Sons, Inc., New York, 1952
- 31) El s l a g e r, E.F.,
Progress in Malaria Chemotherapy,
Part 1; Repository Antimalarial Drugs,
in E. Jucker, Fortschritte der Arzneimittelforschung,
Bd. 13, S. 170, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1969
- 32) El s l a g e r, E.F., M.P. H u t t, L.M. W e r b e l,
J. heterocycl. Chem. 6, 99 (1969)
- 33) E r d o s, J.,
Angew. Chemie 63, 329 (1951)
- 34) E r h a r d t, G., H. R u s c h i g,
Arzneimittel,
Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr. 1968
- 35) E w i n g, G.W., E.A. S t e c k,
J. Amer. chem. Soc. 68, 2181 (1946)
- 36) F a l c o, E.A., L.G. G o o d w i n, G.H. H i t c h i n g s,
J.M. R o l l o, P.B. R u s s e l l,
Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 6, 185 (1951)
- 37) F i n d l a y, G.M.,
Recent Advances in Chemotherapy,
Bd. 2, Malaria,
J. & A. Churchill Ltd., London 1951
- 38) F i n k, E., P. N i c k e l, O. D a n n,
Arzneimittel-Forsch. 20, 1775 (1970)
- 39) F r i e d l ä n d e r, P., H. O s t e r m a i e r,
Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 1916 (1881)
- 40) F r i e d l ä n d e r, P., F. M ü l l e r,
Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 2010 (1887)

- 41) G a a s e, A.,
Arzneimittel-Forsch. 10, 687 (1960)
- 42) H a h n, F.E., R.L. O'Brien, J. Ciak, J.L. Allison,
J.G. Olenick,
in Research in Malaria, S. 1071,
Supplement to Military Medicine, Vol. 131, (1966)
- 43) H a m m i c k, D.L.,
J. chem. Soc. (London) 1926, 1302
- 44) H a s e g a w a, M.,
J. pharmac. Soc. Japan (Yakugakuzasshi) 71, 256 (1951)
- 45) H a u s e r, C.R., F.W. Swammer, J.T. Adams,
in Org. Reactions, 8, 59 (1954)
- 46) H ö l z e l, W.-R.,
Dissertation, Erlangen 1971
- 47) H o u b e n - W e y l,
Methoden der organ. Chemie,
4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
a) Bd. 6/2, S. 1, 1963
b) Bd. 7/4, S. 23, 1968
c) Bd. 8, S. 302, 1952
d) Bd. 8, S. 429, 1952
e) Bd. 8, S. 516, 1952
f) Bd. 8, S. 520, 1952
g) Bd. 9, S. 107, 1955
- 48) H u a n g - M i n l o n,
J. Amer. chem. Soc. 68, 2487 (1946)
- 49) J e n s c h, H.,
Angew. Chemie 50, 891 (1937)
- 50) J e n s c h, H.,
Liebigs Ann. Chem. 568, 73 (1950)
- 51) K a s l o w, C.E., R.D. Stayner,
J. Amer. chem. Soc. 67, 1716 (1945)
- 52) K a s l o w, C.E., N.B. Sommer,
J. Amer. chem. Soc. 68, 644 (1946)
- 53) K a t r i t z k y, A.R., J.M. Lagowski,
Advances in Heterocyclic Chemistry 1, 311,
Academic Press, New York (1963)

- 54) Kaufmann, A., P. Dändicker, H. Burkhardt,
Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 2929 (1913)
- 55) Kharasch, M.S., O. Reinmuth,
Grignard Reactions,
Prentice Hall Inc., New York, 1954
- 56) Lahey, F.N., J.A. Lamberton, J.R. Price,
Austral. J. sci. Res., Ser. A, 3, 155 (1950)
ref. C.A. 46, 4016a (1952)
- 57) Lamberton, J.A., J.R. Price,
Austral. J. Chem. 6, 173 (1953),
ref. C.A. 48, 2726f (1954)
- 58) Mallams, A.K., S.S. Israelstam,
J. org. Chemistry 29, 3548 (1964)
- 59) Mason, S.F.,
J. chem. Soc. (London) 1957, 4874
- 60) Mason, S.F.,
J. chem. Soc. (London) 1958, 674
- 61) Mathes, W., H. Schüly,
Angew. Chemie 75, 235 (1963)
- 62) Mc. Corkindale, N.J.,
Tetrahedron (London) 14, 223 (1961)
- 63) Meyer, H.,
Mh. Chem. 27, 262 (1906)
- 64) Meyer, R.B., C.R. Hauser,
J. org. Chemistry 25, 158 (1960)
- 65) Morgan, G.T., D.D.K. Drew,
J. chem. Soc. (London) 125, 748 (1924)
- 66) Münch, U.,
Privatmitteilung
- 67) Nakayama, J.,
J. pharmac. Soc. Japan (Yakugakuzasshi) 70, 355 (1950)
- 68) Newman, M.S., H. Boden,
J. org. Chemistry 26, 2525 (1961)

- 69) Nickel, P.,
Habilitationsschrift, Erlangen 1969
- 70) Nickel, P.,
Privatmitteilung
- 71) Nickel, P., L. Schrimpl, E. Fink, O. Dann,
Liebigs Ann. Chem. 744, 119 (1971)
- 72) Ochiai, E.,
J. org. Chemistry 18, 534 (1953)
- 73) Okamoto, T., M. Hirobe, T. Yamzaki,
Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 14, 512 (1966)
- 74) Organikum,
4. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften,
Berlin, 1964
- 75) Org. Syntheses,
42, 75 (1962)
- 76) Palmer, M.H., P.S. McIntyre,
Tetrahedron Letters (London) 1968, 2147
- 77) Pearson, D.E., W.H. Jones, A.C. Cope,
J. Amer. chem. Soc. 68, 1225 (1946)
- 78) Pfitzinger, W.,
J. prakt. Chem. 33, 100 (1886)
- 79) Pfitzinger, W.,
J. prakt. Chem. 56, 285 (1897)
- 80) Preißinger, L.,
Dissertation, Erlangen 1970
- 81) Queguiner, G., P. Pastour,
C.R. hebd. Séances Acad. Sci. 258, 5903 (1964)
- 82) Rabe, W.,
Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2487 (1931)
- 83) Reissert, A.,
Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1603 (1905)

- 84) Robert, E., E.E. Turner,
J. chem. Soc. (London) 1927, 1832
- 85) Rosenmund, K.W., F. Zymalkowski,
Chem. Ber. 85, 152 (1952)
- 86) Rubtsov, M.V.,
J. allg. Chem. (russ.) 13, 593 (1943)
ref. C.A. 39, 705 (1945)
- 87) Scheuer, J.P., F. Werny,
J. chem. Soc. (London) 1963, 5569
- 88) Schneider, J., M. Bouvry, J. Lequellec,
in: Abstracts, International Colloquium on P.berghei,
Institut of Tropical Medicine "Prince Leopold",
Antwerpen, Belgien, 1964
- 89) Schnitzer, R.J., F. Hawking,
Experimental Chemotherapie, Bd. 1,
Academic Press, New York - London 1963
- 90) Schock, R.U.,
J. Amer. chem. Soc. 79, 1672 (1957)
- 91) Schock, R.U.,
Amer. Pat. 3,026,322 vom 20.3.1962,
ref. C.A. 57, 12443 (1962)
- 92) Schönhöfer, F.,
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 274, 1 (1942)
- 93) Schönhöfer, F., W. Schulemann,
Dtsch. Bundes-Pat. 1.186.861 vom 7.10.1965,
Franz. Pat. M 2433,
ref. C.A. 61, 13290h (1964)
- 94) Schrimpl, L.,
Dissertation, Erlangen 1968
- 95) Seidel, H.R.,
Privatmitteilung
- 96) Simpson, J.C.E., P.H. Wright,
J. chem. Soc. (London) 1948, 2023
- 97) Stahl, E.,
Dünnschicht-Chromatographie. Ein Laboratoriumshandbuch,
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1967

- 98) Stark, H.C.,
Franz. Pat. 1.497.451 vom 13.10.1967,
ref. C.A. 69, 87031g (1968)
- 99) Staskun, B., S.S. Israelstam,
J. org. Chemistry 26, 3191 (1961)
- 100) Strauss, R., P.D. Rosenstock,
(Richardson-Merrell Inc.) Amer. Pat. 3.362.875 vom 9.1.1968
ref. C.A. 68, 89878s (1968)
- 101) Surrey, A.R., R.A. Cutler,
J. Amer. chem. Soc. 73, 2623 (1951)
- 102) Todd, D.,
Org. Reactions 4, 387 (1948)
- 103) Tucker, G.T., J.L. Irvin,
J. Amer. chem. Soc. 73, 1923 (1951)
- 104) Wenzel, J.,
Mh. Chem. 15, 466 (1894)
- 105) Whichard, L.P., C.R. Morris, J.M. Smith,
D.J. Holbrook jr.,
Mol. Pharmacol. 4, 630 (1968)
- 106) Winterfeld, K.,
Praktikum der organischen präparativen Pharmazeutischen
Chemie, 5. Aufl.,
Verlag Th. Steinkopff, Dresden und Leipzig 1960
- 107) Wiselogle, F.Y.,
A Survey of Antimalarial Drugs 1941-1945,
J.W. Edwards, Ann Arbor, Michigan, 1946
-

LEBENS LAUF

Am 28. April 1942 wurde ich, Rainer Zimmermann, als erstes von drei Kindern des Kaufmanns Alfons Zimmermann und seiner Ehefrau Erna, geb. Rempe, in Diepholz geboren. Von April 1948 bis Ostern 1954 besuchte ich die Volksschule in Wagenfeld - Haßlingen, Krs. Diepholz, und anschließend das Gymnasium Graf Friedrich-Schule in Diepholz. Wegen Wohnungswechsel meiner Eltern ging ich im Januar 1959 auf das Gymnasium am Leibnizplatz in Bremen über. Von April 1959 bis zum Bestehen der Reifeprüfung im März 1962 besuchte ich den wirtschaftswissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums an der Hermann-Böse-Straße in Bremen. Meine Lehrzeit als Apothekerpraktikant absolvierte ich von April 1962 bis März 1964 in der Neptun-Apotheke, Bremen, des Herrn Apotheker H. Kerk. Im März 1964 legte ich in Bremen die Pharmazeutische Vorprüfung ab und arbeitete danach als vorgeprüfter Apothekeranwärter in der Baukauer Apotheke des Herrn Apotheker Dr. K. Wetzels in Herne. Im Wintersemester 1964/65 begann ich das Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen-Nürnberg, und bestand dort im August 1967 die Pharmazeutische Staatsprüfung. Daran schloß sich eine achtmonatige Kandidatenzeit in der Apotheke am Kaiserplatz des Herrn Apotheker W. Pfrogner in Wuppertal-Vohwinkel an. Seit 1. Mai 1968 arbeite ich als Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg unter Herrn Prof. Dr. O. Dann, und seit November 1969 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990